

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

LIMPALAER Hervé, Yves

né le 20 juin 1939 à Péronne (Somme)

Présentée et soutenue publiquement le 1969

Essai de Traitement
Statistique d'Informations
cliniques et biologiques
sur la Xanthomatose Tendineuse
Hypercholestérolémique Familiale
(X. T. H. F.)

à propos de 94 cas



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552216_0003

Année 1968

N°.....

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

LIMPALAER Hervé, Yves
né le 20 juin 1939 à Péronne (Somme)

Présentée et soutenue publiquement le 1968

ESSAI DE TRAITEMENT STATISTIQUE
D'INFORMATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES
SUR LA XANTHOMATOSE TENDINEUSE HYPERCHOLESTÉROLÉMIQUE
FAMILIALE (X. T. H. F.)
à propos de 94 cas.

Président : Monsieur Henri BRICAIRE, Professeur



A NOS MAITRES :

Monsieur le Professeur Etienne BERNARD

Monsieur le Professeur Jacques DECOURT

Monsieur le Professeur Jacques HUGUIER

Monsieur le Docteur Michel LANVIN

Monsieur le Docteur Jacques MICHON

A Monsieur le Professeur Henri BRICAIRE

Professeur de Pathologie Médicale

Qui a bien voulu nous faire
l'honneur d'accepter la présidence de
cette thèse.

Qu'il trouve ici le témoi-
gnage de notre reconnaissance et de
notre profonde admiration.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jean-Luc DE GENNES

Médecin des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous donner
ce sujet de thèse, nous fournir des
observations parfaites.

Son esprit critique, sa
précision, font que l'on gagne à être
à son contact.

~~17-7~~ Monsieur Pierre JACQUOT

Administrateur

~~17-7~~ Monsieur Alain OUILICI

Ingénieur

Nous avons abusé de
leur temps, et de leur
compétence. Ils nous ont
beaucoup aidé à la réalisa-
tion de ce travail.

Qu'ils trouvent ici
tous nos remerciements.

Cliniques Médicales {
 Necker.....DEJOURS (G.)
 Broca.....RICHE (G.)
 Cochin.....RICHE (G.)
 Hôtel-Dieu.....BARKLEY (G.)
 Pitié.....DEJOURS (G.)
 Saint-Antoine.....BOUILLON (G.)
 -.....ROCHE (G.)
 -.....KORILSKY (R.)

Clinique médicale propédeutique
 (Broussais).....JUNIER-SERRA-COÛ (L.)

Clinique thérapeutique médicale
 (Saint-Antoine).....LEMAIRE (A.)

Clinique et Séméiologie médicales
 (Antoine-Chantin).....DOUART (A.)

Séméiologie médicale (Lariboisière) BOUVRAIN (Y.)

- (Pitié).....SABERT (P.)

- (Rothschild).....COLEMAN (R.)

Clinique d'Hydrologie et de
 Climatologie (Clichat).....DEBRAY (G.)
 à titre personnel.....HIDALGO (G.)

Clinique médico-sociale du diabète
 sucré et des maladies métaboliques
 (Hôtel-Dieu).....DEROT (M.)

Clinique néphrologique (Necker).....HAMBURGER (J.)
 à titre personnel.....RICHE (G.)
 -.....CROSNIER (J.)

Clinique de Génétique médicale
 (Enfants-Malades).....ROYER (P.)

Clinique des maladies des enfants
 (Enfants-Malades).....COLEMAN (R.)

Clinique médicale infantile et de
 pédiatrie (Hôtel-Dieu).....RICHE (G.)

Clinique de pédiatrie (Trousseau).....BRISSAUD (H.)
 à titre personnel.....LESOBRE (R.)

Clinique de pédiatrie et de puéri-
 culture (Saint-Vincent-de-Paul).....THILLET (S.)

Harmonologie..... 1884 (1)
 Statistique médicale et épidémiologie..... 1884 (1)
 Néphrologie..... 1884 (1)

Secrétaire Général de la Faculté..... 1884 (1)

Conseiller Administratif..... 1884 (1)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque.....

Conservateur du Musée d'Histoire de la

Médecine..... 1884 (1) Docteur HUBERT

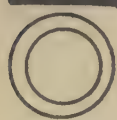
Conservateurs.....	{	me ROBERT (2)
		me ROBERT (2)
		me ROBERT (2)
		me ROBERT (2)
Bibliothécaires.....	{	me ROBERT (4)
		me ROBERT (4)
		me ROBERT (4)
		me ROBERT (4)
		me ROBERT (4)

Les bibliothécaires de la Faculté de Médecine de Paris ont l'honneur de vous adresser, en vertu de la loi du 16 juillet 1890, le présent annuaire, qui vous sera remis gratuitement. Ils vous prient d'agréer, Messieurs, l'assurance de leur haute et dévouée collaboration.

ABREVIATIONS

X.T.H.F. :	Xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale .
C.T. :	Cholestérol total en gramme par litre
C.E. :	Cholestérol estérifié en gramme par litre
L.T. :	LIPIDES totaux en gramme par litre
T.G. :	Triglycérides en gramme par litre
U.F.A. :	Acides gras non estérifiés en milliéquivalents par litre .
N.E.F.A. :	
P. :	Phospholipides en gramme par litre
K. :	Kunkel au phénol en unités Vernes
D.O. :	Densité optique ou turbidité du sérum en unités internationales $\times 1.000$.
N.F.S. :	Numération-formule sanguine
E.C.G. :	Electrocardiogramme
E.E.G. :	Electroencephalogramme
F.O. :	Fond d'oeil
T.A. :	Tension artérielle

Légendes des arbres généalogiques :

	Homme , Lipides dosés augmentés		Xanthélasma Troubles neurologiques
	Femme Lipides dosés normaux		Gérontoxon
	Femme Lipides non dosés		Mariage consanguin
?	Histoire clinique inconnue		
-	Histoire clinique négative		
	Angor ou Infarctus Xanthomes tendineux		

Localisation	N° de colonne	Contenu
Circonférence de la Dorsuverte.	I4	0 : Symptôme absent de l'artériosclérose 1 : Balance de l'état général 2 : Symptôme cardiaque 3 : Symptôme cérébral 4 : autre symptôme vasculaire 5 : enquête génétique 6 : examen biologique fortuit 7 : symptôme rhumatismal 8 : divers
Xanthome tendineux des extenseurs des doigts (2)	I5	0 = non I = oui
Xanthome tendineux tricipital	I6	0 = non I = oui
Xanthome tendineux achilléen	I7	0 = non I = oui
Xanthome tendineux rotulien	I8	0 = non I = oui
Xanthome tendineux autre localisation	I9	0 = non I = oui

(2) Dans l'étude des xanthomes tendineux, nous avons assimilé aux xanthomes tendineux les xanthomes sous-périostés, car il s'agit de xanthomes développés au point d'insertion osseuse des tendons.

Mais, pour éviter toute discussion nosologique, nous n'avons pas voulu admettre comme X.T.H.F. les cas ne présentant qu'un xanthome sous périosté, les classant dans le cadre de l'hypercholestérolémie essentielle sans xanthome.

Lors de l'étude des signes cliniques de la X.T.H.F., nous reviendrons sur les notions de xanthomes tendineux et de xanthomes sous-périostés et sur leur relation.

Designation	N° de Colonne	Question
Xanthome tubéreux de la main	20	0 = non 1 = oui
Xanthome tubéreux de la fesse	21	0 = non 1 = oui
Xanthome tubéreux du genou et du creux poplite	22	0 = non 1 = oui
Xanthome tubéreux autre localisation	23	0 = non 1 = oui
Xérontose	24	0 = non 1 = oui
Xanthélasme	25	0 = non 1 = oui
Xanthome plan	26	0 = non 1 = oui
Xanthomatose eruptive	27	0 = non 1 = oui
Précéd. inflammation articulaire	28	0 = non 1 = oui
Autres symptômes cutanés	29	0 = non 1 = oui

Désignation	N° de Colonne	Contenu
Autre maladie que goutte ou diabète associée	38	0 = non 1 = oui
Cholestérol total (C.T.)	40 41 42	Dizaine de 0 à 9 Si 000 : Unité de 0 à 9 Douze non 1 ^{re} décimale de 0 à 9 fait
Lipides totaux (L.T.)	43 44 45	Dizaine de 0 à 9 Si 000 : Unité de 0 à 9 Douze non 1 ^{re} décimale de 0 à 9 fait
Rapport L.T./C.T.	46 47	Unité de 0 à 9 Si 00 non 1 ^{re} décimale de 0 à 9 fait.
Triglycérides T.G.	48 49	Unité de 0 à 9 Si 00 : non 1 ^{re} décimale de 0 à 9 fait
Densité optique D.O.	50 51	Centaine de 0 à 9 Si 00 : non Dizaine de 0 à 9 fait
Alcool déshol E	52 53	Centaine de 0 à 9 Si 00 : non Dizaine de 0 à 9 fait
Acide urique	54	0 = non fait 1 = normal 2 = assez élevé 4 à 5 cg/l Femme 5 à 6 cg/l Homme 3 = nettement élevé
Acide urique	55	0 = non fait 1 = normale 2 = trop élevé
Glycémie	56	0 = non faite 1 = normale 2 = trop élevée 3 = trop faible

Designation	N° de Dossier	Contenu
Sérum des lipases (Hémat ou D.L. P.A.L.)	57	0 = non fait 1 = normal 2 = trop élevés 3 = trop faibles
Sérum des protéi- lides (Hémat.)	58	0 = non fait 1 = normal 2 = trop élevés
Sérochimie	59	0 = non fait 1 = normale 2 = trop élevée 3 = trop faible
Trophoblastes	60	0 = non fait 1 = normal 2 = trop élevés 3 = trop faibles
Lipidogramme	61	0 = non fait 1 = normal 2 = anormal
Protéinogramme	62	0 = non fait 1 = normal 2 = anormal
Ultra-Centrifugation préparatrice des lipoprotéines	63	0 = non faite 1 = normale 2 = anormale
Numération Formule sanguine	64	0 = non faite 1 = normale 2 = anormale

... - très courtoisement -, qu'on ne faisait pas de statistique fine et au dessus de toute critique à posteriori, mais pas le statisticien médical devrait être consulté dès les prémisses de l'étude, avant même que les observations ne soient prises.

Sur le second point, l'assistance technique de l'I.N.S.E.R.M. ne nous était, de toutes façons, pas possible dans l'immédiat, si bien que nous avons pratiqué nous-même les tests statistiques principaux les plus simples.

Bien qu'il s'agisse donc d'une étude statistique "à posteriori", bien qu'elle ne soit pas exempte de critiques, nous pensons très sincèrement que, si nous ne voulons pas faire dire aux chiffres plus qu'ils ne peuvent en dire, si nous voulons accepter les conclusions avec réserve et esprit critique, la statistique même à posteriori permet des renseignements plus précis que la simple lecture des observations ou le simple recensement de tel ou tel caractère. C'est ce que nous avons tenté de réaliser ici.

Ces informations ont été recueillies à partir du recrutement du Centre d'Etudes des Maladies Hépatitiques des Lipides du Professeur Agrégé DE GENNES, mais ne constituent en aucun cas des observations complètes, intégrales et définitives de ces malades qui seront ultérieurement publiés par ses soins.

L'originalité de ce travail réside donc plus dans le mode de traitement de ces informations que dans l'analyse exhaustive et définitive de la X.T.H.F.. Toutes les informations détaillées concernant l'expression clinique, la transmission génétique et la susceptibilité aux différents traitements, sont encore actuellement en cours d'études dans le Centre du Professeur Agrégé DE GENNES, et feront l'objet de publications ultérieures définitives.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Le 17.III.1965 : D.O. : 80
 C.T. : 4, 80
 L.T. : 12, 70
 T.G. : 1, 69
 K. : 100
 ac. urique: 55 mg/l

HEREDITE :

- Père décédé à 54 ans (néo. au foie), cholestérol ? : pas de trouble cardio-vasculaire.
- Un oncle paternel décédé d'un néo. ?
- Ascendants paternels : grand-père décédé subitement à 59 ans.
- Mère décédée d'hémiplegie à 77 ans, C.T. : 6,40, pas de xanthome.
- La mère du malade avait deux sœurs mortes très jeunes
- Ascendants maternels : grand-père décédé subitement, à 65 ans.
grand'mère aucun renseignement.
- Fratrie : un frère décédé subitement à 45 ans, hypercholestérolémique, pas de xanthome.
- Descendance : 4 enfants, bien portants, C.T. non encore dosés.

Pas de sanguinité connue.

EN CONCLUSION :

X.T.H.F. tout à fait typique, héritée de la lignée maternelle, très régulièrement suivi depuis un an. Depuis que le malade a notion de son hypercholestérolémie, il a réduit de son régime les graisses animales ; un traitement par le C.P.I.B. est entrepris depuis le 17.III.1965.

OBSERVATION 4

B.R.... André, 62 ans I, 70 m

Hypercholestérolémie découverte il y a 6 ans à l'occasion d'un infarctus du myocarde, C.T. vers 3 g/l. Les premiers xanthomes reconnus au malade remontent à plus de 10 ans. L'infarctus inaugural s'est suivi de crises d'angor, une à deux fois par semaine, à l'effort ou au froid.

A L'EXAMEN :

- Xanthomes tendineux - des tendons extenseurs des 2° 3° 4° doigts gauches.

ANAMNÈSE :

- Père décédé à l'âge de 47 ans, cause inconnue du myocarde. O.R. alcool. Pas de notion de xanthomes.
- Collatéraux paternels : un frère décédé à 47 ans (cardiologie ?) mort le 11/11/64 à l'âge de 39 ans sur lit malade jaune au 10-17 quatre lésions décédées respectivement à 35, 27, 2 et 8 ans dont on a aucun renseignement.
- Ascendants paternels : aucun renseignement.
- Mère décédée à 57 ans, aucun renseignement.
- Collatéraux maternels : une tante et deux oncles décédés respectivement à 77, 50, 55 ans dont on a aucun renseignement.
- Ascendants maternels : aucun renseignement.
- Fratrie : un frère décédé accidentellement à 9 ans. Une sœur 51 ans sans maladie, cholestérolémie normale.

EVOLUTION :

- Malade suivi assez régulièrement et pour lequel nous disposons depuis décembre 1964 de 10 contrôles de sa formule lipidique. Il est depuis 1962 aux vitacéculants, il évite les graisses animales. Depuis février 1965 il reçoit en outre du C.P.I.E. Si le traitement hypercholestérolémiant n'a pour ainsi dire pas modifié le taux de la cholestérolémie, par contre il a apporté une amélioration clinique très sensible, supprimant presque totalement les crises angineuses.

EN CONCLUSION :

Xanthomatose tubéro-tendineuse hypercholestérolémique, sûrement héréditaire et transmise par la lignée paternelle ; encore que l'exiguité de la famille rende la démonstration difficile.

OBSERVATION 7) / 8

BEC.... Catherine, 8 ans.

1, 20 m à l'âge de 6 ans.
20, 9 kg

Hypercholestérolémie mise en évidence pour la première fois à l'âge de 3 ans, au décours de la biopsie d'un élément cutané, motif de la première consultation, et qui s'était révélé être un histiocytome xanthomateux (C.T. : 6,80). C'est à l'âge de 8 mois que la mère a remarqué les premiers xanthomes (l'un en tête d'épingle sur la joue droite,

L'antre dans la région occipitale de l'arrière : les xanthomes cutanés sont profonds en taille et en nombre, notant l'hyperplasie de l'épiderme. Saint-Louis de l'Inde, puis dans le service de l'ophtalmologie de la Clinique de Paris.

EXAMEN :

Les éléments cutanés sont très importants :

- Xanthomes tendineux : - des tendons extenseurs des 1^{er} et 2^{es} doigts, arêtes jaunes, - des tendons achilléens droit et gauche.
- Nombreux xanthomes tabéaux répartis sur : la face dorsale des mains - les coudes, - les creux poplités, - l'abdomen droit.
- Xanthomes plans : - 10 sur la face antérieure du bras droit, - un en nappe à la face postérieure, - 3 en nappe sur le bras gauche.
- Pas de gérontoxon.
- Pas de xanthome éruptif.
- Pas de poussée inflammatoire tendineuse.
- Le cœur est normal, tout cliniquement qu'à 11.00.
- Il n'y a aucune insuffisance artérielle.
- Il n'y a pas d'hépatomégalie.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

le 24.V.1965 : D.O. : 80	Lipidogramme : très nette
C.T. : 12	augmentation des β -lipoprotéines (21,5 %) avec faible diminution de α -lipoprotéines.
L.T. : 20	
E.G. : 1	Protidogramme :
phospholipides : 5	protides totaux 100, 5 g/l
glycémie : 0,88 g/l	- Albumine : 49, 5 %
urée : 20 mg/l	- Glob. α_1 : 4, 0 %
	- Glob. α_2 : 11, 3 %
	- Glob. β : 34, 5 %
	- Glob. γ : 29 %

HEREDITE :

L'étude en est difficile chez cette jeune africaine. Le père : 58 ans, bien portant, C.T. non encore dosé. Ascendants et collatéraux paternels : aucun renseignement. La mère : 51 ans, bien portante, C.T. : 2, 80, L.T. : 1, Ascendants et collatéraux maternels : peu de renseignements : pas de notice de morte subite. Le père est mort d'une crise cardiaque.

- Antrite : 2 dents jumelles âgées de 10 ans,
l'une perforée, l'autre non percée.

ANAMNÈSE :

Xanthomatose tendineuse juvénile qui se présente cliniquement sous forme majeure, homogygote ; mais où l'on n'a pu faire la preuve de la transmission héréditaire tant par la lignée paternelle que par la lignée maternelle. Certes la mère est légèrement hypercholestérolémique. L'enfant est actuellement traité par le C.F.I., il suit un régime sans graisses animales qui sont remplacées par des graisses saturées (huile de maïs). Ce traitement a ramené le cholestérol autour de 6 g/l les lipides totaux vers 17 g/l, mais n'a pas modifié les éléments cutanés.

///B. OBSERVATION /// n° 9

BPS... Adrien, 54 ans 1, 71 m
71 kg

Hypercholestérolémie mise en évidence lors de l'enquête génétique de son fils BPS... Pierre (cf. Obs. n° 12). Il ne se plaint de rien et ne présente aucun signe fonctionnel suspect si ce n'est une légère dyspnée d'effort depuis un an environ.

A. EXAMEN :

- Xanthome tendineux : - des tendons extenseurs des 3^e, 4^e et 5^e doigts droits et du 5^e doigt gauche.
- des tendons achilléens droit et gauche.
- Pas de xanthome tubéreux.
- Pas de xanthome plan ni de xanthélasma.
- Pas de poussée inflammatoire tendineuse.
- Gérontoxon bilatéral et symétrique de 11 à 2 heures et de 5 à 8 heures.
- Le cœur est cliniquement normal ; E.E.C.G. est sensiblement normal avant effort, présente, après effort, de discrètes troubles de la repolarisation.
- Pas d'insuffisance au niveau des autres territoires vasculaires.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Le 9/07/1966 :
C.T. : 3, 90
L.T. : 10, 80

47 ans, corréline avec une diminution de l'origine maternelle ou paternelle.
 hypercholestérolémie depuis 1963. Elle suit un régime
 restrictif en graisse et type alimentaire de type à cholestérol
 hypocholestérolémiant (C.F. 1964, 1965). Elle prend en
 outre depuis Mars 1964 du nitroglycérine et en 1966
 et en fréquence de ses douleurs angineuses des anticon-
 ceptifs (Tromexane).

OBSERVATION N° 20

Cherbourg, 77 ans en 1965.

T. 170 cm

88 kg

Hypercholestérolémie diagnostiquée lors de l'enquête
 génétique de la xanthomatose de son fils H.B. Marcel
 (Obs. n° 39), C.F. : 4,08 - 12 : 12. La malade ne se
 plaint d'aucun autre trouble que de douleurs de type
 arthrosiques dans les lombes et irradiations sciatiques,
 et d'une hypertension décelée lors de la première prise
 tensionnelle (il y a 2 ans). Elle ne présente aucun signe
 d'insuffisance artérielle à ce moment. Brutalement sans
 signes prémonitoires, quelques jours avant que l'on achève
 son bilan initial et que l'on entreprenne un traitement
 hypocholestérolémiant, la malade souffre subitement d'un
 infarctus du myocarde.

EXAMEN :

- Xanthome tendineux - des tendons extenseurs des
 3^e doigts droit et gauche.
- des tendons achilléens
 droit et gauche.
- Pas de xanthome tubéreux.
- Pas de xanthélasma ni de xanthome plan.
- Pas de poussée inflammatoire tendineuse.
- Pas de xanthome éruptif.
- Gérontoxon complet bilatéral.
- Cœur : T.A 19/11 - E.C.G. : infarctus massif
 postérieur.
- Aucun signe objectif d'autre insuffisance
 artérielle ; oscillation normale.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Le 27.III.1963 : D.O. : 60 Glycémie : 0,90
 C.T. : 4,08 Urémie : 0,50
 H.T. : 12 Ac urique : 50 mg/l

- Xanthomes : 1 Xanthome tendineux à l'apex de 4 ans.
- 1 Xanthome 34 ans, hypercholestérolémie (C.T. 4,60) n'a pas de xanthomes.

RE CONCLUSION :

X.T.H.P. évidente à colorité xanthomateuse. La malade est depuis 1955 à un traitement anti-coagulant. Elle est à un régime sans sel, sans graisses animales depuis novembre 1964. Depuis avril 1965, elle est à un traitement hypocholestérolémiant (C.T. 1,3).

Nous n'avons pas suffisamment de contrôles de sa formule lipidique (la malade étant actuellement suivie à l'étranger) pour pouvoir conclure de l'effet de ses traitements.

OBSERVATION 11/3 31.

GAV... Bernard, 36 ans 1,55 m
87 kg

Hypercholestérolémie découverte il y a un an avant l'existence de xanthome tendineux (C.T. 4,60), à l'occasion d'une consultation pour hypertension artérielle associée à un obésité. Le malade n'a jamais présenté aucune manifestation sensorielle, cardio-vasculaire ou rénale de cette hypertension.

Il existe une surcharge adipeuse massive à répartition androïde. Il n'a jamais eu de douleur rhumatismale, il n'a jamais présenté de signes d'insuffisance artérielle, coronarienne ou cérébrale.

A L'EXAMEN :

- Xanthome tendineux ; - des tendons extenseurs des 2° 3° 4° et 5° doigts droits et gauches
- des tendons tricipitaux droit et gauche
- des tendons achilléens droit et gauche
- du tendon extenseur du gros orteil gauche (celui de droite est légèrement déformé),
- du tendon sous-rotulien droit.
- Pas de xanthélasma ni de xanthome plan.
- Pas de xanthome tubéreux.

- Antécédents maternels : mère : décédée à 72 ans, mort subite
- père : décédé à 72 ans, en hémie étranglée.
- Collatéraux maternels : aucun renseignement.
- Patrie : le frère aîné, décédé à 56 ans d'émiplegie (C.T. non dosé).
- le second décédé de faits de guerre.
- le 3^e décédé à 72 ans de néphrite chronique.
- le dernier frère, 73 ans, bien portant C.T. 2, 8.
- Pas de descendance.
- Pas de notion de consanguinité.

III CONCLUSION :

Xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique en ce caractère familial est bien difficile à mettre en évidence du fait de l'exiguïté actuelle de la famille. La polarité paternelle, en semble cependant très probable.

La malade est depuis septembre 1965 à un régime hypocalorique, hypolipidique. Elle reçoit du C.T.I.B. sous ce traitement 5 contrôles de sa formule lipidique en 7 mois de traitement.

III BREVETÉ. III^o 34

GOD.... Pierre, 32 ans . 1,80 m
68 kg.

Hypercholestérolémie décelée en 1960 à l'occasion d'une enquête génétique à propos de la découverte d'une A.T.F. chez sa mère GOD.... Marie Louise (Cf. Obs. n° 35). Depuis 1960, son cholestérol a régulièrement augmenté (3,35 en 1960 ; 3,38 en 1962 ; 3,65 en 1964 ; 3,85 en 1965). C'est sur ce dernier chiffre qu'il se décide à venir nous consulter. Il se plaint depuis 1967 d'apnée, de battements de coeur, d'impression d'étouffer mais sans douleur.

A L'EXAMEN :

- Xanthome tendineux : - des tendons extenseurs des 3^e et 4^e doigts droits et gauches,
- des tendons achilléens droit et gauche,
- de xanthome tubéreux.
- Pas de xanthélasma ni de xanthome plan.
- Pas de gérontoxon.
- Pas de poussée inflammatoire tendineuse
- Pas de xanthomatose éruptive.

- Cœur : le bilan cardiaque-vasculaire montre un cœur normal en dehors d'un "dédoublement" rapporté à la base et d'un petit souffle systolique.
T.A. : 1,8
L.C.G. est normal. Pas de souffle coronarien.
- Malade très émotif.

EXAMENS DE LABORATOIRE : le 22.11.1965 : D.G. : 30
C.T. : 2,60
L.T. : 11'
T.G. : 0,90

Urée : 0,32

Glycémie : 1,02

N.F.S. : normale

Electrophorèse des lipides : très nette augmentation des bêta lipo-provéines avec rapport alpha/bêta = 0,25

HEREDITE :

- Père : 56 ans, hypercholestérolémique, sans dépôt xanthomateux. (C.T. 3,20 - L.T. 7,71 - T.G. 1,32).
- Mère : 56 ans, X.T.H.F. (Cf. Obs. 35).
- Ascendants et collatéraux paternels : aucun renseignement.
- Ascendants maternels : père : décédé à 57 ans d'infarctus du myocarde.
Pas de dépôt xanthomateux connu.
Mère : décédée lors de la naissance de la mère du propositus.

Les parents de la mère de ce malade étaient cousins germains.

- Collatéraux maternels : 1 oncle 61 ans en bonne santé (C.T. non encore dosé).
1 tante : 57 ans bien portante (C.T. non dosé).
1 sœur : 34 ans LAZ... Jeannine née GOD. (XTHF cf. obs. 49)
1 sœur : 27 ans, bien portante (C.T. 2,37).
1 sœur : 23 ans, bien portante (C.T. 2,8).
1 frère : 18 ans, bien portante (C.T. 1,93)
1 sœur : 16 ans, bien portante (C.T. 1,99) (C.T. 6)
- Pas de descendance
- Consanguinité dans la famille.

EN CONCLUSION :

X.T.H.F. évidente à polarité maternelle et peut être même paternelle.
Le malade est mis à un régime sans graisse animale remplacée par les graisses végétales désaturées.
Il est depuis janvier 1966 en traitement par Xanthanol (lipases).

- Pas de tréponème eruptif.
- Cœur : auscultation normale, T.A. 18,70
10,4. Petits signes d'ischémie avec
inversion de l'onde "T" dans presque tous
les précordiaux.
- Pas de souffle cardiaque. Hypotension relative
de la pression artérielle rétinienne.
- Oscillations normales.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Le 16.11.1963 : D.O. : 30 Glycémie : 0,95
C.T. : 4,70 urée : 0,2
b.p. : 11,56 Actarique : 54 mg/l
T.C. : 1,76 N.F.S. : normale
K : 23

ANAMNÈSE :

- Père décédé à 36 ans, de faits de guerre.
- Mère décédée à 55 ans, d'accident cérébral. Elle
avait fait à 40 ans, une monoplégie brachiale gauche,
un infarctus à 50 ans, un autre à 55 ans qui l'a
emportée. On ne connaît pas son taux de cholestérol :
on n'a pas la notion de dépôt xanthomateux.
- Ascendants et collatéraux paternels et maternels :
aucun renseignement.
- Fratrie : l'aînée, 61 ans demi-soeur par sa mère,
présente des nodules sur les mains. Sa
sœur la fait hypercholestérolémique ;
nous n'avons encore pu la voir car elle
habite l'étranger.
la seconde 50 ans, bien portante (C.T.
non dosé).
la 3ème 45 ans, (C.T. non dosé).
- Descendance : 1 fils 29 ans, angor récent (C.T.
non encore dosé)
1 fille 26 ans, sensations de doigts
morts, (C.T. 2,80).

CONCLUSION :

Xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique pour
laquelle l'état génétique ne permet pas encore d'affirmer
le caractère familiale qui est cependant fortement suspect,
à polarité maternelle.

La malade suit un régime légèrement hypocalorique
hypolipidique, elle reçoit depuis janvier 1964 du C.P.I.B.
Nous avons depuis sa première consultation 26 dosages de
sa formule lipidique.

OBSERVATION []/°

MEN.... Roger 24 ans

Hypercholestérolémie mise en évidence par le bilan lipidique systématique (C.T. 3,40) qui précède le diagnostic de l'infarctus du myocarde avec le cholestérol élevé, il est amené à faire l'objet de la consultation. Il présente depuis un trouble thoracique gauche non lié à l'effort (on se blesse non angineux mais malade très frappé par la mort de son père).

EXAMEN :

- Xanthome tendineux du tendon achilléen gauche certain (simple déformation à droite),
- Pas de xanthome tubéreuse
- Pas de xanthome plan ou de xanthélasma
- Pas de gérontoxon
- pas de xanthomatose éruptive
- Tendinite achilléenne il y a un an après naissance d'un enfant de 2 jours.
- Cœur : le cœur clanger de 52 à l'origine aortique.
T.A. 14/8
D.T.G. : normal.

EXAMEN DE LABORATOIRE :

le 17.6.1966 : D.O. : 80
C.T. : 3,40
D.P. : 9,70
T.G. : 1,10
K. : 79

Lipidogramme : forte augmentation des lipoprotéines.
Protidogramme : normal.

HEREDITE :

- Père décédé à 52 ans d'infarctus ; hypercholestérolémie comme C.T. non encore dosé.
- Mère 47 ans bien portante (C.T. non encore dosé).
- Grand-mère paternelle décédée à 53 ans d'hypercholestérolémie, aurait eu une hypercholestérolémie.
- ascendants maternels : aucun renseignement.
- l'oncle paternel décédé à 52 ans d'infarctus du myocarde
- Fratrie : 1 frère 27 ans A.T.H.F. (cf. obs. n° 10)
1 soeur 21 ans (C.T. non encore dosé)

EN CONCLUSION :

Malade dépisté très récemment, mais malgré une enquête génétique encore très incomplète : X.T.H.F. forme limite certaine, à polarité paternelle.

Mrs. ... Marcel 58 ans 1,75 m
75 kg

Hypercholestérolémie découverte en 1962 à l'occasion d'une baisse de l'état général avec douleurs abdominales et troubles digestifs à type de ralentissement de transit (C.T. 4,70).

C'est à ce moment que son recours les xanthomes et que le malade nous est alors adressé.

Outre ces troubles digestifs, on met alors en évidence l'existence depuis environ un an, de petits malaises vertigineux survenant surtout le matin.

A L'EXAMEN :

- Xanthome tendineux : - du tendon extenseur du 3^e doigt gauche;
 - des tendons achilléens droit et gauche (volumineux)
 - du tendon extenseur du gros orteil droit.
- Pas de xanthome tubéreux
- Pas de xanthome plan ni xanthélasma.
- Gérontoxon discret (yeux bleus) mais certain, bilatéral et symétrique entre 5 et 7 h. et 10 et 2h.
- Pas de xanthomatose éruptive.
- Pas de poussée inflammatoire tendineuse.
- Cœur : cliniquement normal. T.A. 16/10
E.C.G. : normal
- Les artères périphériques sont bien perçues
- Oscillations normales
- Existence d'une insuffisance artérielle mésentérique certaine devant l'angor intertinal marqué
- Insuffisance artérielle cérébrale actuellement objectivée que par les signes fonctionnels.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Le 18.8.1962 :	D.O. : 80	PL. 2,85
	C.T. : 4,70	lipidogramme : très nette
	L.T. : 9,10	augmentation des béta-
	T.G. : 1,30	lipo-protéines avec
	K. : 60	rapport alpha/béta = 0,1

HEREDITE :

- Père décédé à 35 ans de suites de guerre
- Mère 76 ans hypertendue, pas de douleur, pas de dépôt xanthomateux (C.T. 3,2).

Diagnose : Hypercholestérolémie familiale
Classification : Type II

- Collatéraux : 1 oncle maternel 70 ans, infarctus récent, on le sait hypercholestérolémique
- Fratrie : 2 frères décédés suites de guerre
- Descendance : 1 fils unique (C.T. 3,1) pas de xanthome qui a lui-même un fils (C.T. normal).

EN CONCLUSION :

X.T.H.F. certaine à polarité maternelle assez régulièrement suivi par nous depuis 1962. Il suit un régime restrictif en graisses animales remplacées par les graisses végétales désaturées. Il a reçu depuis de nombreux traitements hypocholestérolémiants. (C.P.I.B. ; C.P.I.B. + androstérone ; C.P.I.B. + D.T.4).

Nous avons depuis sa première consultation, 41 contrôles de sa formule lipidique.

[[[OBSERVATION]]]/° 40

JAR.... Marcel 53 ans I, 62 m
68 kg.

Hypercholestérolémie découverte à l'occasion d'un bilan pour suspicion d'infarctus (C.T. 3,30), infarctus qui sera confirmé électriquement. On ne retrouve aucun signe subjectif ou fonctionnel d'insuffisance artérielle, cérébrale, mésentérique, ou périphérique.

A L'EXAMEN :

- Xanthome tendineux du 3° doigt de la main gauche, des tendons achilléens droit et gauche.
- Pas de xanthome tubéreux.
- Pas de xanthome plan ou de xanthélasma.
- Pas de xanthomatose éruptive.
- Gérontoxon complet et symétrique bilatéral.
- Pas de poussée inflammatoire tendineuse.
- Cœur : cliniquement normal mais à l'E.C.G. inversion de T en D2, D3, sus-dénivellation de ST en DI, D2, témoin de troubles ischémiques.

EN CONCLUSION :

Xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique ou le caractère familial est bien difficile à prouver du fait de l'exiguïté de la famille. La polarité paternelle est cependant probable. Le malade suit un régime légèrement hypocalorique et hypolipidique. Il est depuis décembre 1964 sous anticoagulants (Pindione) et reçoit depuis avril 1965 du C.P.I.A. Il a été fait depuis sa première consultation 15 contrôles de sa formule lipidique.

OBSERVATION N° 41

JOB... Juliette 53 ans.

Hypercholestérolémie mise en évidence vers mars 1965 à l'occasion d'une perte de connaissance sans morsure de la langue, sans perte d'urines, sans secousse. Tendances vertigineuses surtout le matin ; jamais de douleur angineuse. Pas de claudication intermittente.

A L'EXAMEN :

- Xanthome tendineux : - des tendons achilléens droit et gauche,
- Pas de xanthome sous-rotulien mais légère excroissance de la tubérosité antérieure du tibia.
- Pas de xanthome tubéreux
- Pas de xanthome plan
- Xanthélasma discret de l'angle interne de la paupière droite.
- Gérontoxon bilatéral et symétrique de 10 à 2 h et de 5 à 7 h.
- Pas de poussée inflammatoire
- Pas de xanthome éruptif.
- Coeur : normal tant cliniquement qu'électriquement.
T.A. : 16/9.
- Pas d'insuffisance artérielle périphérique ou mésentérique. On ne retrouve aucun signe d'insuffisance artérielle cérébrale malgré les signes fonctionnels.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

le 5.7.1965 : D.O. : 80 L.T. : I

Les troubles endocriniens sont les suivants :
- un diabète sucré de type II, qui ne nécessite pas de traitement par l'insuline ;
- une hypothyroïdie, qui nécessite un traitement par la L-thyroxine.

- algies crâniennes d'origine vertébrales cervicobasales.

- Océanoses, vertiges, épisodes hémiparésésiques et hémiparalysies, et même un accident de la série épileptique représentée par une crise sous stroboscopie, à mettre sur le compte d'une insuffisance artérielle cérébrale comme semble le prouver le souffle carotidien et qui sera à vérifier radiologiquement.

- En outre une importante surpression corticale secondaire aux troubles précédents qui seuls doivent être retenus.

Devant ce tableau clinique, les explorations vont être orientées dans trois directions.

- Explorations endocriniennes objectivant une insuffisance hypophysaire dissociée, respectant la fonction gonadotrope (FSH normal, avec un pic haut : 48 à 60 UI/L à 17 h, atteignant de façon peu nette la fonction thyroïdienne et la fonction adrénocorticotrope (fixation à 16 à 17 % à la 6^e h, et 17 % à la 24^e h relevée par la de TSH, stéroïde bas relevés par ACTH, hyperglycémie provoquée plate), ne s'accompagnant pas d'intolérance post-hypophysaire habituellement beaucoup plus fréquente que l'intolérance anti-hypophysaire dans le Hand-Schüller-Christian.

- Explorations d'hypercholestérolémie le 18.3.1959

D.O. :	110	lipidogramme :	augmentation importante
L.T. :	14		des β - lipoprotéines
C.T. :	3,5		sans augmentation des
I.L. :	2,65		α lipop.
T.G. :	0,80		

Donc hypercholestérolémie avec hyperchospholipidémie, ce qui est caractéristique de la xanthomatose tendineuse, qui est caractéristique du Hand-Schüller-Christian, et il n'y a pas de diabète sucré, ce qui est caractéristique de l'hyperglycémie.

- Exploration radiologique qui : - ne retrouvera pas en 1959 les lacunes mises en évidence en 1954, ni sur le crâne, ni au niveau des maxillaires, ni sur le reste du squelette.
- objectivera une sténose de la fourche carotidienne droite et une obstruction totale de la vertébrale gauche.

Au terme de ces examens on peut donc écarter le diagnostic de Hand-Schüller-Christian et par contre suspecter une xanthomatose tendineuse qui d'ailleurs sera affirmée par une biopsie d'un tendon achilléen, qui sera enfin confirmée par l'enquête familiale car si nous ne possédons aucun renseignement

[Faint, illegible handwritten notes]

hypercholestérolémie découverte il y a 3 ans 1/2
l'occasion d'un examen d'effort (C.T. 3). Les troubles
cardiovasculaires vont aller s'accroissant au cours des
années. Also en radio pour traitement antiscabieux.

ANAMNÈSE :

- Xanthome tendineux : - du tendon extenseur du
3^e doigt de la main gauche,
- des tendons achilléens droit
et gauche.
- Xérostose de la tubérosité antérieure des deux tibias
- Pas de xanthome tubéreux
- Pas de xanthome plan mais xanthélasma en contact des
lunettes,
- Pas de poussée inflammatoire tendineuse.
- Pas de xanthome éruptif
- Gérontoxon bilatéral et symétrique discret de
10 à 2 h.
- Cœur : cliniquement normal mais à l'E.C.G. signes
d'ischémie postéro-latérale.
- Oscillations normales. P.O. et tension artérielle
rétinienne normaux.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Le 20.9.1962 : P.O. : 80
C.T. : 2,20
S.G. : 9,80
G.G. : 1,50
K. : 52

HEREDITE :

- Père décédé à 73 ans des suites de guerre
- Mère 64 ans, (C.T. 3) pas de xanthome
- Ascendants et collatéraux paternels : aucun renseigne-
ment.
- Ascendants maternels : mère décédée à l'âge de 34 ans
de pneumopathie.
- Père décédé à 70 ans d'hémiplégie. Pas de xanthome
connu.
- Pas de fratrie
- Descendance : l'ainée, Gisèle 24 ans X.T.H.F. (cf.
Obs. 77).
la seconde, Nicole 22 ans X.T.H.F.
(cf. Obs. 47)
la benjamine, 17 ans, pas de xanthome
mais hypercholestérolémique (C.T. 2,80).
- Pas de consanguinité connue dans la famille mais le
conjoint est hypercholestérolémique (C.T. 2,70 ;
S.G. 9,80)

LE CONJUGAL

X.F.H.F. certaine à polarité sûrement antéroclive dont la descendance, à fait de son mariage 2 un hypercholestérolémique n'a engendré que des enfants xanthomatoux ou du moins, hypercholestérolémiques.

La malade est depuis 1958 aux anti-coagulants (Pindione) ; elle est depuis mai 1963 à un régime substitutif en graisse (80 g d'huile de maïs par jour). Elle est depuis novembre 1963 à divers hypocholestérolémisants (C.P.T.B. + C.P.L.B. + androstérone, lipases).

Depuis septembre 1962, on possède 36 contrôles de sa formule lipidique.

[[[OBSERVATION]]]/U 47.

L.F.B. - Nicole 22 ans I,46 m
50 kg à 18 ans

Hypercholestérolémie mise en évidence en 1961 lors de l'enquête génétique de la X.F.H.F. de sa mère L.B. Louise (Cf. Obs. 46). Jusqu'ici, elle ne présentait aucun trouble mais en début 1962, surviennent les premières crises d'angor qui iront en s'intensifiant avec les années, nécessitant une hospitalisation en 1963. En décembre 1964, cette malade mène, à terme, sans aucun trouble, une grossesse.

A L'EXAMEN :

- Xanthome tendineux : - des tendons achilléens droit et gauche
- du tendon extenseur du doigt gauche
- Pas de xanthome tubéreux
- Pas de xanthome plan ni de xanthélasma
- Poussées inflammatoires tendineuses en 1962
- Pas de xanthome éruptif
- Pas de gérontoxon
- Cœur : cliniquement normal mais à l'effort montre une légère ischémie sous-épicaudique postérieure.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Le 15.4.1961 : D.O. : 90
C.T. : 5
L.T. : 15
K. : 95

HEREDITE : Voir Obs. 46. Sa fille est normale. Cholestérol

- Xanthome tendineux :
 - des tendons extenseurs des 2^e et 3^e doigts de la main gauche.
 - des tendons extenseurs des 2^e, 3^e et 4^e doigts de la main droite.
 - du tendon du fléchisseur de l'adducteur de la main droite.
 - du tendon du cubital antérieur.
 - du tendon tricipital droit et gauche.
 - des tendons achilléens droit et gauche.
 - des tendons extenseurs du gros orteil droit et gauche.
- Pas de xanthome tubéreux.
- Pas de xanthome plan mais xanthélasma à l'angle interne de l'œil gauche.
- Gérontoxon entre 9 et 1 h. à droite.
- Pas de poussée inflammatoire tendineuse.
- Pas de xanthomatose éruptive.
- Cœur : cliniquement et électriquement normal.
- Pas d'insuffisance artérielle cérébrale ou périphérique.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Le 8.4.1957 : D.O. : 80 U.F. : 0,91
 C.T. : 5,40 Protéinogramme : nette augmentation des alpha 2 et bêta-globulines
 L.T. : 15 tition des alpha 2 et bêta-globulines
 T.G. : 1,10 A/G = 1,75
 : 200 Lipidogramme : très nette augmentation des bêta lipo-protéines.

HEREDITE :

- Père décédé à 71 ans d'infarctus du myocarde. Pas de xanthome connu.
- Mère bien portante, cholestérol normal.
- Collatéraux : 1 oncle paternel décédé à 65 ans d'infarctus dont la fille âgée de 64 ans est bien portante (C.T. 1,75).
- Ascendants maternels : aucun renseignement.
- Ascendants paternels : le père est mort paralysé à 70 ans.
- Pas de fratrie.
- Pas de consanguinité connue.

CONCLUSION :

Xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique dont le caractère familial est certain, d'origine paternelle malgré l'exiguïté actuelle de la famille.
 La malade est très régulièrement suivie dans le service depuis 1957 ; elle est astreinte à un régime hypolipémiant.

- Pas de xanthome tubéreux
- Pas de xanthelasma
- Pas de gérontoxon.
- Pas de xanthomatose éruptive
- Tendonite achilléenne (cf. signes fond. locaux)
- Cœur : normal tant cliniquement qu'en électrocardiogramme
- Souffle systolique carotidien droit discret mais certain
- Oscillations normales.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Le 3.12.1964 : D.O. : 80
 C.P. : 3,50
 L.P. : II,40
 F.G. : I,50
 K : 70

HEREDITE : Se rapporter à l'observation I7 - arde chez enfant.

LA CONCLUSION :

X.T.R.P. évidente à polarité maternelle. Depuis l que le diagnostic est posé, la malade n'est plus revenue.

OBSERVATION II/12 66

LO.... René, 40 ans 1,76 m
 84 kg.

Hypercholestérolémie découverte il y a 2 ans environ à l'occasion de troubles visuels. Signes de xanthomes volants (C.T. 4 environ). Il y a 21 ans 1/2, le malade présente par 3 fois des crises de douleurs abdominales spontanément régressives, avec léger trouble du transit, avec anémie normale qui évoque assez bien des crises d'"angor abdominal".

ANALYSE :

- Xanthome tendineux : - du tendon extenseur du 4^e doigt de la main gauche,
 - les tendons extenseurs des autres doigts ne sont pas sûrement porteurs de xanthome,
 et gauche.
- Pas de xanthome tubéreux.

- Pas de xanthome plan ni de xanthélasma.
- Gérontoxon bilatéral et symétrique de 10 à 2 h et de 4 à 8 h.
- Pas de poussée inflammatoire tendineuse.
- Pas de xanthomatose éruptive.
- Cœur : normal tant cliniquement qu'à l'E.C.G.
- Pas de signe d'insuffisance artérielle périphérique, suspicion d'insuffisance artérielle plus ou moins latente cérébrale et mésentérique (Cf. signes fonctionnels).

EXAMENS DE LABORATOIRE :

du 9.11.1965 : D.O. : 80 U.F.A. : 0,77
 C.T. : 4,10
 L.T. : II,20
 T.G. : I,4
 K. : 63

HEREDITE :

- Père mort à 56 ans, angor depuis l'âge de 40 ans.
- Mère, 68 ans, bien portante.
- Ascendants paternels : père décédé subitement à 50 ans
 Mère décédée à 72 ans, de congestion cérébrale, (était très obèse).
- Collatéraux paternels : 2 tantes mortes en très bas âge
- Ascendants maternels : mère décédée à 88 ans.
 père serait mort assez jeune d'urémie.
- Fratrie : 1 frère 45 ans bien portant (C.T. non dosé).
- Descendance : 3 enfants de 14, 10 et 9 ans. Le cholestérol de la seconde est élevé (C.T. 2,3).

EN CONCLUSION :

X.T.H.F. certaine à polarité paternelle. Le malade est mis à un régime pauvre en graisses animales, en fait mal suivi. Il est sous hypocholestérolémiants, actuellement, lipides, antérieurement C.F.I.B., C.P.I.B. + E.T. 4. On a depuis novembre 1963, 30 contrôles de la formule lipidique.

REMARQUES :

MAR.... Albert, 46 ans I,70 m
 91 kg.

Hypercholestérolémie découverte il y a 4 ans lors de la mise en évidence pour la première fois de xanthome découvert à la consultation. Il y a eu des troubles comportant des céphalées occipitales avec vertiges

OBSERVATION N° 50

M. André, 53 ans 1.64 m
64 kg.

Malade adressé dans le service pour confirmation diagnostique et avis thérapeutique de son X.F.H.T. qui a été découverte il y a 2 ans à l'occasion d'une hypercholestérolémie à 5 g, faite au décours de précordialgies.

A L'EXAMEN : diagnostic évident.

- Xanthome tendineux : - des tendons extenseurs des 2° 3° et 4° doigts de la main droite
 - du tendon du 4° doigt de la main gauche,
 - des tendons achilléens droit et gauche.
- Pas de xanthome tubéreux
- Pas de xanthome plan
- Xanthélasma de l'angle interne de l'œil gauche.
- Gérontoxon bilatéral et symétrique de 10 à 3 h.
- Cœur : normal cliniquement
 - S.I.E.C.G. bloc de branche incomplet droit
 - Pas de trouble net de la repolarisation.
- Pas de souffle carotidien
- Oscillations normales.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Le 24.5.1965 : D.O. : 80 Acide urique : 40 mg/l
 C.T. : 4,40 Urée et glycémie : normales.
 L.T. : 12,30
 T.G. : 0,80
 X. : 80

HEREDITE :

- Père décédé à 76 ans de cause X. Pas de signe vasculaire.
- Mère 78 ans pas de dépôt de cholestérol connu mais angor (C.T. 3,1)
- Grand-père maternel : mort jeune. On ne sait rien d'autre de cette ascendance paternelle et maternelle.
- Collatéraux paternels : 1 oncle et une tante bien portants.
- Collatéraux maternels : 6 frères dont tous ont vécu au delà de 70 ans sans trouble suspect ; seul l'un d'eux est décédé à 47 ans d'éthylisme.
- Pas de fratrie ni de descendance.
- Pas de consanguinité connue dans la famille.

III. CONCLUSION :

Xanthomatose de dense hypercholestérolémique sans doute familiale par la desc. Nous n'avons qu'un seul contrôle lipidique fait pour confirmer le diagnostic.

///OBSERVATION ///^o 59.

HER.... Serge, 34 ans 1,74 m
92 kg.

Hypercholestérolémie mise en évidence lors de l'enquête génétique effectuée chez sa soeur DRO... Lucienne X.T.H.F. (Obs. 28 O.T. 4 90). A l'interrogatoire, on retrouve des douleurs pré-cordiales apparues vers l'âge de 30 ans cédant bien à la Trynitrine. Le malade se rend compte qu'il est porteur de ses premiers xanthomes depuis l'âge de 23 ans environ.

A L'EXAMEN :

- Nombreux xanthomes tendineux des tendons extenseurs des mains des tendons achilléens droit et gauche.
- Pas de xanthome tubéreux.
- Pas de xanthome plan ni de xanthélasmas.
- Gérontoxon bilatéral et synétrique de 10 à 2 h et de 4 à 8 h.
- Coeur : cliniquement normal ainsi qu'électriquement.
- Oscillations normales.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Le 17.9.1965 :	D.O. : 80	Urée : 0,46
	L.T. : 14,30	Glycémie : 1,02
	C.T. : 4,90	Lipidogramme : très nette
	T.G. : 0,80	augmentation des bêta lipo-
	K. : 110	protéines.

HEREDITE : Voir Obs. 28

- 1 fille 15 ans (C.T. normal)
- Epouse (C.T. normal)

EN CONCLUSION :

X.T.H.F. évidente à polarité paternelle. Le malade a été mis dès le début à un régime pauvre en graisses animales. Malade très infidèle pour lequel nous n'avons que 2 contrôles de sa formule lipidique.

///OBSERVATION ///^o 60

HER.... Léon, 55 ans 1,65 m
72 kg.

X.T.H.F. mise en évidence lors de l'enquête génétique effectuée chez sa fille DRO... Lucienne (Obs. 28 O.T. 4 90).

cholestérolémie avait été constatée il y a 7 ans à l'occasion de céphalées (C.T. vers 5 g/l). Il y a 10 ans douleurs irrégulières, surtout nocturnes, à type d'infarctus. Depuis, fréquentes douleurs irrégulières peu intenses, parfois calmées par la trinitrine, sans signe d'insuffisance artérielle, cardiaque ou circulatoire.

A L'EXAMEN :

- Xanthome tendineux du tendon extenseur du 5^e doigt gauche.
des tendons achilléens droit et gauche,
du tendon tricipital droit.
- Pas de xanthome tubéreux.
- Pas de xanthome plan.
- Xantélasme de la racine du nez en porteur de lunettes.
- Gécronexon bilatéral presque complet.
- Cœur : cliniquement normal ; petite onde Q en V₁ et V₂ pouvant évoquer une nécrose ancienne.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

le 29.9.1965 : D.O. : 30
C.T. : 6
L.T. : 15,60
T.G. : 1,00
K : 110

REMARQUE : Cf. Obs. 28.

LA CONCLUSION :

Malade évidente à polarité pathologique. Le malade est depuis son premier accident cardiaque aux anticoagulants (pindione). Il est à un régime hypolipidique et hypocalorique. Depuis janvier 1966, il reçoit de la trinitrine. Se possède 6 contrôles de la Formule Lipidique, le 10 octobre 65 à Paris et 1966.

II. MOR... RENÉ

MOR.... Louise, 51 ans

Hypercholestérolémie mise en évidence lors de l'enquête génétique de la X.T.H.F. de son fils MOR... René, Obs. 62 (C.T. alors à 5,7). Jamais d'angor d'effort ; cependant, infarctus post-traumatique en 1957. Fait en octobre 1960. Pas de douleur à la marche, Pas de vertiges.

A L'EXAMEN :

- Xanthome tendineux :

- Collatéraux maternels : 1 oncle décédé à 37 ans d'un infarctus du myocarde.
- Descendants paternels : Mère décédée à 55 ans il semble d'hémorragie cérébrale.
Père décédé à 65 ans de tuberculose.
- Collatéraux maternels : 4 oncles en bonne santé cholestérol non dosé.
- Fratrie : 1 frère décédé à l'âge de 38 ans d'infarctus du myocarde, il était hypercholestérolémique et aux dires du malade, était porteur de xanthome au niveau des mains.
1 sœur 30 ans (C.T. 2,20 - L.T. 7,20) bien portante
1 sœur 28 ans (C.T. 2,45 - L.T. 8) bien portante
- Pas de descendance
- Pas de consanguinité connue.

ANALYSE :

X.T.H.T. typique transmise sûrement par la mère mais aussi peut être par la lignée paternelle.

Le malade est bien suivi par nous depuis novembre 1963. Il est au régime hypolipidique et a reçu en outre divers hypocholestérolémiants : C.P.I.B. + simvastatine ; C.P.I.B. simple, D.T. 4.

Nous possédons de novembre 1963 à mai 1966 19 dosages de sa formule lipidique.

OBSERVATION 74

RET.... Yvonne, 63 ans 1,56 m
61 kg.

Hypercholestérolémie découverte en 1961 à l'occasion d'un syndrome confusionnel avec désorientation temporo-spaciale (C.T. alors à 4,80). Deux jours après cet incident, installation brutale d'une hémiplegie droite qui nécessite l'hospitalisation. Hémiplegie proportionnelle avec aphasie et signes méningés faisant porter le diagnostic d'hémorragie cérébrale. Avant cet incident le malade avait présenté il y a 7 ans un infarctus du myocarde compliqué électriquement et pris 30 à 40 années d'angor pectoris et qui avait fait mettre en route un traitement anti-coagulant continu.

Actuellement : Elle présente de légères séquelles de son hémiplegie elle a encore quelques crises angineuses à la marche.

A L'EXAMEN :

- Xanthome tendineux des tendons extenseurs des 2° 3° et 4° doigts droits et gauches des tendons achilléens droit et

La douleur n'est jamais venue au de douleur
 articulaire, ni de vertige, ni de signe pouvant évoquer
 une insuffisance artérielle mésentérique. Elle avait déjà
 précédé à l'âge d'environ une dizaine d'années une poussée
 inflammatoire tendineuse qui avait spontanément rétrocé-
 dé au repos.

À L'EXAMEN :

- Xanthome tendineux assez important : nette défor-
 mation des tendons achilléens droit et gauche
 (xanthome de 3 à 4 cm situé au-dessus de l'insér-
 tion calcanéenne)
- Xanthome tendineux du tendon extenseur du 3^e
 doigt gauche
- Xanthome tendineux de l'extenseur du gros orteil
 gauche
- Très discrète augmentation de la tubérosité an-
 térieure des tibias
- Pas de xanthome tubéreux.
- Pas de xanthome plan ni de xantholasma.
- Gériontoxon circulaire bilatéral ++
- Poussées inflammatoires tendineuses (cf. plus haut)
- Pas de xanthomatose éruptive
- Cœur : clinique tout normal ainsi qu'à l'E.C.G.
 Pas de souffle carotidien. Oscillations normales.
 T.A. 15/8 - F.O. normal

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Le 17.6.1964 : D.O. : 80 Electrophorèse: augmentation très
 C.T. : 3,90 nette des bétalipoprotéines
 L.T. : 9,05 Ultracentrifugation des lipo-
 T.G. : 1,20 protéines :
 K. : 74

Sérum	Lipid. Totaux	C.T.	P.	A.C. Gras Est	
I.020 ^a u S	Béta légères!	2,8	10,49	21	5,2
	Béta lourdes!	5	11,25	42	5,7
	Alpha	1,6	10,27	31,5	6,8
I.063 ^a u S	Béta légères!	4,55	10,85	19	5,5
	Béta lourdes!	5	11,50	3,8	7,3
	Alpha	1,12	10,22	12,5	1,4
Sérum	11,6 mg	2,8 mg	13,5 mg	17,8 mEq	

Imunoélectrophorèse des lipoprotéines : la différence
 quantitative de Bétalourdes lipoprotéines est due à la
 dilution entre l'isolement à I 020 et celui à I 063 u S ;
 les bétalourdes lipoprotéines et les alphalipoprotéines

2

- 2

2

2

2

2

2

2

2

2

ANAMNÈSE FAMILIALE :

- Père : atteint d'hypercholestérolémie familiale
- Mère : âgée de 75 ans hypercholestérolémique vers 65 ans, elle a dû être opérée d'artérectomie
- 1 frère 35 ans : cholestérolémie normale
- Pas de descendance.

EVOLUTION :

Malade très bien suivi depuis juin 1962 pour lequel nous disposons de 35 contrôles de la formule lipidique qui a été mis à un régime légèrement hypocalorique, adapté aux goûts et hypolipémique et qui a pris divers hypcholestérolémisants (C.E.I., I., sulfate de protamine, lipase).

LA CONCLUSION :

X.F.R.F. évidente malgré l'existence de la famille, à polarité maternelle.

II OBSERVATION IV^e 87

VED.... Albert, 52 ans.

Hypercholestérolémie découverte vers les années 40 devant l'existence de tumeurs au niveau des tendons extenseurs des doigts qui se révélèrent des xanthomes à la biopsie.

On ne retrouve aucun antécédent familial jusqu'en 1962 apparaissent au cours d'un voyage des malaises divers : sensations vertigineuses sans vertige vrai, lipothymie sans perte de connaissance vraie.

Ces malaises se reproduisent à intervalle variés sans horaire précis. Ils s'accompagnent parfois de céphalées sans type particulier. Ce malade est adressé dans le service pour bilan et avis thérapeutique.

- Xanthome tendineux très important des tendons extenseurs des 3^e et 4^e et 5^e doigts droits et gauches, des tendons tricipitaux, des tendons rotuliens et achilléens.
- Gérontoxon complet bilatéral et symétrique connu de longue date
- Pas de xanthome tubéreux ni de xanthome plan ni de xanthélasma
- Pas de poussée inflammatoire tendineuse
- Pas de xanthome éruptif.

solitaire à gauche ; les autres sont vifs, diffus, il existe un déficit bilatéral.

Au niveau de la face, l'examen neurologique est normal.

L'artériographie vertébrale est normale, la tronche basilaire satisfaisant. Par contre, il existe de gros troubles au niveau des carotides (cf. ci-dessus). Il n'y a pas d'autre insuffisance artérielle périphérique ; les pouls sont bien perçus ; les oscillations normales, peut être un peu diminuées à droite.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Le 29.4.1965 : D.O. : 80	Protéïnogramme : normal
C.T. : 5,50	(29/4/1965)
L.T. : 15,5	Acide urique : 51 mg/l
T.G. : 1,65	(29/4/1965)
K. : 116	urée : normale

ENQUETE FAMILIALE :

- Père : décédé accidentellement à 55 ans ; C.T. jamais dosé mais on le savait porteur d'une excroissance de la tubérosité antérieure du tibia.
- Ascendants paternels : grand-mère décédée à 78 ans jusqu'à là bien portante
Grand-père paternel décédé jeune de la fièvre typhoïde.
- Collatéraux paternels : 1 sœur décédée à 80 ans d'hémiplégie avec un cholestérol à 8 g on la savait porteuse de xanthomes au niveau des tibias et des mains
1 frère : décédé à la guerre de 14-18 sans descendance.
- Mère : âgée de 82 ans C.T. à 2,2 g en 1958
- Ascendants maternels : décédés l'un et l'autre très âgés jusqu'à là bien portant.
- Collatéraux maternels : 1 sœur décédée à 81 ans
- Fratrie : 1 sœur décédée à 13 ans du typhus
- Descendance : 3 enfants - l'ainé 29 ans célibataire bien portant C.T. dosé normal
- La 2^e mariée bien portante C.T. dosé normal
- La 3^e âgée de 26 ans présente une excroissance de la tubérosité antérieure du tibia D.O. 80 C.T. 2,5 - L.T. 90 - T.G. 0,66 - K. 32.
Le diagnostic de X.T.L.F. ne peut pas à vraiment parler être posé étant donné qu'il y a certes une hypercholestérolémie familiale essentielle mais que l'excroissance peut être assimilée à un xanthome tendineux.

Hypercholestérolémie mise en évidence l'année
L'enquête génétique faite à propos de la X.T.H.F. découverte
chez son frère, PHIL... Robert (Obs. 68).
Cette dame ne présente aucun trouble fonctionnel cardiaque,
cérébral ou périphérique ; elle est née sans accident,
été forte depuis l'enfance ; elle est mariée sans enfant.

A. L'EXAMEN :

- Xanthome tendineux au tendon extenseur du 4^e doigt
de la main droite, des tendons achilléens droit et
gauche (à gauche, le tendon est simplement un peu
épaisci).
- Xanthome très discret de 4 à 6 à bilatéral
- Pas de xanthome plan ni de xanthome tubéreux.
- Pas de poussée inflammatoire tendineuse
- Pas de xanthomatose éruptive.
- Cœur : cliniquement, radiologiquement et électro-
cardiographiquement normal T.E. 14/8

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Le 15.8.1965 : D.O. : 80
C.T. : 4
L.T. : 12, 5
L.F. : 1
L.V. : 92

ENQUETE FAMILIALE : Cf. Obs. 68.

EN CONCLUSION :

X.T.H.F. évidente dont l'origine maternelle est plus
que probable ; nous avons conseillé à la malade un régime
régime restrictif et substitutif des graisses. Cette malade
étrangère, n'a pas pu revenir se faire régulièrement soigner,
elle est suivie par son médecin traitant.

Nous ne disposons que de 2 contrôles de sa formule
lipidique faits à 15 jours d'intervalle.

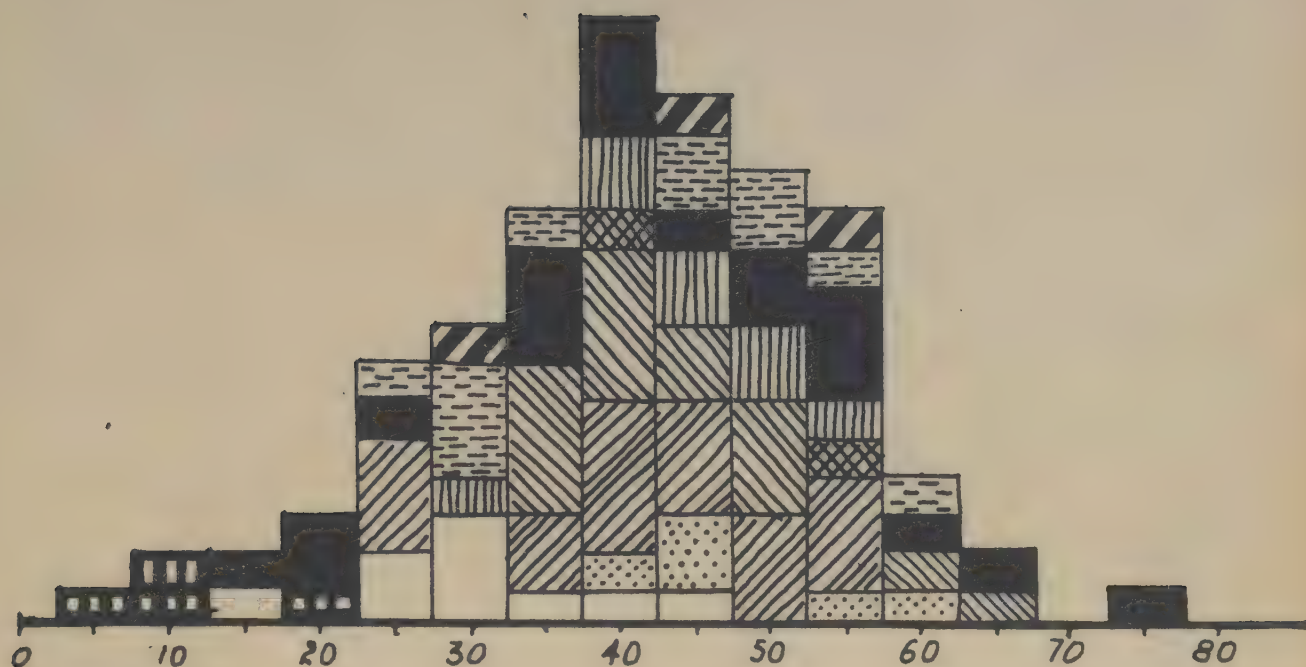
///BSERVATION ////v 92

CRU... Jacques, 28 ans 1,77 m
69,7 kg

Hypercholestérolémie mise en évidence cette année
par son médecin traitant qu'il avait été consulter pour un
arthralgie aux articulations des mains plus de dix ans auparavant.



RÉPARTITION selon l'AGE et le SEXE



RÉPARTITION en fonction de l'AGE

- | | | | |
|---|------------------------------|---|-----------------------------|
|  | dépôt xanthomateux . |  | autre signe vasculaire . |
|  | "baisse de l'état général" . |  | signe rhumatismal . |
|  | signe cardiaque |  | enquête génétique . |
|  | signe cérébral . |  | examen biologique fortuit . |
|  | forme majeure . |  | divers . |

Motifs de la découverte

6) - L'enquête génétique chez les membres d'une famille d'un atteint prouve l'existence d'un tare mét. héréditairement transmise.

7) - Dans ce dernier paragraphe nous avons regroupé quelques cas qui n'entraient pas d'évidence dans les paragraphes précédents. Ils sont en fait peu nombreux puisque nous n'en avons que 3 sur 94. La malade n° 32 est venue consulter pour "mouches volantes". Il s'agit d'un signe mineur d'insuffisance cérébro-vasculaire puisque l'examen a permis de mettre en évidence un souffle systolique carotidien bilatéral.

Les malades n° 29 et 67 sont venus pour des troubles digestifs à type de digestion lente de douleurs post-prandiales. Les bilans radiologiques n'ont pas montré d'ulcère ; mais on n'a pas fait les bilans angiographiques nécessaires qui auraient peut-être permis de parler d'insuffisance artérielle mésentérique.

Si donc nous classons :

- A : Symptôme cutanéotendineux
- B : Baisse de l'état général
- C : Symptôme cardiaque
- D : Symptôme cérébral
- E : Autre symptôme vasculaire
- F : Enquête génétique
- G : Examen biologique fortuit
- H : Symptôme rhumatismal
- I : Divers

Nous obtenons les effectifs suivants :

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	Total
Hommes	9	3	4	8	1	7	8	5	2	57
Femmes	5	2	4	7	1	12	3	3	1	38
Total	13	5	8	15	2	19	11	8	3	94

le test de χ^2 appliqué à cette répartition montre qu'il y a toujours une différence significative entre hommes et femmes.

$$\chi^2 = 7,999 \text{ pour } d.f. = 1 \text{ soit } p \text{ risque } C_{\alpha} < 5 \%$$

Pour plus de clarté, exprimons ces effectifs en pourcentages ; nous obtenons le tableau suivant :

	Hommes	Femmes	Total
1. Troubles vasculaires	18,3	14,2	16,3
2. L'enquête familiale	10,4	20,1	15,3
3. Signes cutanéotendineux	14,2	14,2	14,2
4. Examen biologique systématique	12,1	12,1	12,1
5. Symptômes rhumatismaux	8,1	8,1	8,1
6. Baisses d'état général	5,1	5,1	5,1
7. Autres circonstances de découverte	1,8	1,8	1,8
Total	68,0	68,0	136,0

On trouve, à l'origine de la découverte de la maladie, dans l'ordre de fréquence décroissante :

- les troubles vasculaires (37 % des cas), avec une prédominance des signes cardiaques chez les hommes, et des troubles neurologiques chez les femmes.
- L'enquête familiale (20 % des cas), qui dépiste près trois fois plus de femmes que d'hommes.
- Les signes cutanéotendineux, gérontoxon compris, (14% des cas), avec fréquence du même ordre chez les femmes et chez les hommes.
- L'examen biologique systématique (12 % des cas), qui dépiste près de deux fois plus d'hommes que de femmes.
- Les symptômes rhumatismaux (8 % des cas), avec une fréquence indépendante du sexe.
- Les baisses d'état général (5 % des cas), indépendamment du sexe.
- Enfin les autres circonstances de découverte, rares.

Il est intéressant de considérer non seulement le sexe mais aussi l'âge en fonction des circonstances de découverte.

le test de χ^2 appliqué à cette table nous montre qu'il y a bel et bien une différence significative entre hommes et femmes :

$$\chi^2 = 7.99 \text{ pour d.d.l.} = 3 \text{ soit un risque } \alpha < 5 \%$$

Pour plus de clarté, exprimons ces effectifs en pourcentages ; nous obtenons le tableau suivant :

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total
Hommes	13.2	5.3	10.5	18.2	6.1	11.6	7.3	7.9	2.1	2.1	83.8
Femmes	13.2	5.3	10.5	18.2	6.1	11.6	7.3	7.9	2.1	2.1	83.8
H + F	26.4	10.6	21.0	36.4	12.2	23.2	14.6	15.8	4.2	4.2	167.6

On trouve, à l'origine de la découverte de la maladie, dans l'ordre de fréquence décroissante :

- les troubles vasculaires (37 % des cas), avec une prédominance des signes cardiaques chez les hommes, et des troubles neurologiques chez les femmes.
- L'enquête familiale (20 % des cas), qui dépiste près trois fois plus de femmes que d'hommes.
- Les signes cutanéotendineux, gérontoxon compris, (14 % des cas), avec fréquence du même ordre chez les femmes et chez les hommes.
- L'examen biologique systématique (12 % des cas), dépiste près de deux fois plus d'hommes que de femmes.
- Les symptômes rhumatismaux (8 % des cas), avec une fréquence indépendante du sexe.
- Les baisses d'état général (5 % des cas), indépendamment du sexe.
- Enfin les autres circonstances de découverte, rares.

Il est intéressant de considérer non seulement le sexe mais aussi l'âge en fonction des circonstances de découverte.

Quant les symptômes cutanéotendineux sont les circonstances de découverte, celles-ci sont donc les plus importants pour avoir inquiété le malade ou son entourage. Ils permettent le diagnostic chez des sujets jeunes. Dans notre série, on relève respectivement :

- des hommes de 9, 10, 22, 26, 28, 35, et 42 ans ; soit une moyenne d'âge $m = 23$ ans avec un écart type $s = 11$ ans
- des femmes de 3, 17, 26, 28 et 43 ans ; soit :
 $m = 23$ ans
 $s = 11$ ans

Il faut encore noter que les quatre cas que nous avons considéré comme "formes majeures", sont venus consulter pour leurs symptômes cutanéotendineux ; respectivement à 9, 10 et 22 ans pour les hommes, à 3 ans pour la femme ; corrélativement, il faut, chez un sujet jeune qui vient pour des symptômes cutanéotendineux de X.T.H.F., penser à la possibilité d'une forme majeure.

Les examens biologiques systématiques ont permis le diagnostic chez des sujets de 24, 29, 32, 37, 44, 45, 50 et 53 ans pour les hommes, de 30, 48 et 61 ans pour les femmes. On remarque donc que ce sont des sujets faisant partie de la population active. Cela est normal, puisque les examens systématiques sont essentiellement le fait de la Médecine du Travail, que cela soit dans le cadre de l'examen d'embauche, de l'examen périodique obligatoire, ou des divers examens d'aptitude. Il est donc normal qu'il y ait ainsi deux fois plus d'hommes que de femmes de dépistés, puisque la Médecine du Travail touche environ deux fois plus d'hommes que de femmes.

L'enquête familiale, toujours effectuée quand elle était possible, certes fonction de la bonne volonté des membres de la famille, a permis de poser le diagnostic chez des hommes de 1

chez des femmes de 17, 20, 21, 23, 24, 27, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 et 54) étaient totalement sourdes et très peu parlantes. La moyenne d'âge des sujets ainsi mis en évidence est identique à celle de l'âge à la découverte de la maladie indépendamment des circonstances de découverte. Cela conduirait donc à prouver encore une fois que la maladie reste latente plus longtemps chez les femmes que chez les hommes et pourrait expliquer que l'enquête familiale ait dépisté trois fois plus de femmes que d'hommes.

De la même manière, les complications vasculaires ont permis le diagnostic à un âge moyen de 46 ans chez les hommes, de 50 ans chez les femmes (avec un écart entre des âges plus grands chez les femmes). Il faut savoir pourquoi l'atteinte coronaire est surtout présente chez les hommes alors que chez les femmes, c'est surtout l'atteinte cérébrale qui prédomine ; ceci reste une constatation qui est statistiquement indéniable.

Pour les autres circonstances de découvertes nous retrouvons cet écart de 10 ans environ des moyennes d'âges à la découverte.

III. L'EXAMEN CLINIQUE.

A) LES XANTHOMES TENDINEUX

Ils ont une fréquence absolue de 100 %, puisque, par définition, la présence d'au moins un xanthome tendineux reconnu est obligatoire pour accepter le diagnostic de X.T.H.F.

Nous nous sommes attachés à étudier la localisation de ces xanthomes, en recherchant, certes la fréquence de chaque localisation prise individuellement, mais aussi la fréquence des associations de localisation, c'est à dire, la fréquence des formes pluri-localisées.

Fréquences des associations :

Formes	Unipolaires	Bipolaires	Tripolaires	Multipolaires
Hommes	7 soit 12,5%	26 - 46,5%	14 - 25%	3 - 5,3%
Femmes	3 - 7,9%	20 - 52,7%	10 - 26,3%	5 - 13,1%
H & F	10 - 10,6%	46 - 49%	24 - 25,5%	14 - 14,9%

La fréquence relative des formes unipolaires, bipolaires, etc..., apparaît comme indépendante du sexe. On rencontre en général :

- une fois sur deux, une localisation bipolaire
- une fois sur quatre, une localisation tripolaire
- Les localisations uni et multi-polaires sont moins fréquentes, respectivement : une fois sur dix et une fois sur sept.

Type des associations :

Faisant un pas de plus dans l'étude de la répartition des xanthômes tendineux, il est intéressant de dresser un tableau mettant en évidence le type des formes "unipolaires", "bipolaires", etc....

Type des associations	H	F	Total	%	
Unipolaire	Achille seul	4	3	7	7,5 %
	Main	3	-	3	3,2 %
	genou	-	-	-	
	coude	-	-	-	
	autre local.	-	-	-	
Bipolaire	Achille+Main	26	18	44	47 %
	Achille+Genou	-	2	2	
	Main+autre local.	-	-	-	
	autre local.	-	-	-	
Total					
Main+Ach.+Genou	10	3	13	13,8 %	
autre local.	-	-	-		

Les tendinites sont d'origine chez la plupart des malades. À pourcentage équivalent quel que soit le sexe : 18 % d'hommes, 21 % de femmes. (Obs. n°s 5, 14, 25, 26, 33, 36, 39, 47, 49, 55, 63, 73, 78, 80, 82, 90 et 93).

Le tendon d'Achille est le siège électif de ces tendinites. 14 fois sur 18, il a été le seul en cause. Les 4 fois où l'on a trouvé des poussées plurifocales, et où l'on a alors discuté la possibilité de R.A.A. (Obs. 25, 63, 80) ou de goutte (Obs. 90), il faut noter que l'atteinte achilléenne était là encore présente, associée à une atteinte du genou (3 fois), du poignet (2 fois) ou du gros orteil (1 fois).

Une tendinite achilléenne, ou même une poussée fluxionnaire de la cheville, doivent donc faire évoquer la possibilité d'une hypercholestérolémie.

La plupart des auteurs minimisent, dans leurs descriptions, cet aspect de la maladie. Ces complications rhumatismales sont évidemment, en regard des complications cardio-vasculaires de la maladie, sans grande gravité ; aussi, sont-elles la règle générale simplement signalées dans le chapitre des complications rares de la X.T.H.F. (82). Nous pensons qu'il faut leur donner la place qui leur revient. Et ce d'autant, qu'elles ont été, dans notre série, cinq fois le seul motif de la découverte de la maladie (Obs. n°s 26, 63, 80, 82, 90).

Nous n'avons trouvé à ces tendinites, aucune relation directe ou inverse avec d'autres symptômes de la maladie, aucune corrélation avec un signe biologique. Outre la fatigue ou le traumatisme du tendon, la littérature mentionne :

- soit un dépôt xanthômateux massif
- soit une hyperuricémie franche associée.

- En ce qui concerne l'hyperuricémie, on ne retrouve pas chez nos malades ayant présenté une tendinite des taux plus importants d'acide urique par rapport à ceux n'ayant pas souffert de poussée inflammatoire tendineuse. (Conclusion d'autant plus aléatoire que ce dosage

... et ce qui concerne la seconde hypothèse, nos
données sont trop fragmentaires pour que nous puis-
sions efficacement conclure. Cependant 5 de nos obser-
vations tendent à nous faire penser que la crise le-
tendinite est en relation avec un dépôt massif et
régulier au niveau du tendon:

Obs. 45 : En 1952 cette malade ne présentait aucun xan-
thôme tendineux cliniquement décelable. Elle
fait en 1952, 55 et 62, trois crises "rhumatismales" qui
débutent toujours au tendon d'Achille, touchent parfois
les genoux, durent une dizaine de jours nécessitant le
lit... En 1963, l'examen objectif la présence évidente
de deux xanthômes achilléens très importants, une exos-
tose bilatérale de la tubérosité antérieure du tibia...

Obs. 47 : En janvier 1962 cette malade n'est porteuse
que d'un "simple épaissement du tendon
achilléen droit". En janvier 1965, elle fait une tendi-
nite importante à ce niveau. En février 1965, le même
examinateur note : "xanthôme achilléen à droite certain, à
gauche xanthôme probable...."

Obs. 63 : En novembre 1962 le malade a mal pendant trois
semaines à ses tendons d'Achille, on note 36
mois suivant "une nette augmentation des xanthômes
achilléens par rapport à l'examen de 1961". Il présente
par contre en 1965 des crises successives de tendinites
toujours achilléennes ; et l'on notera dans les mois sui-
vants : "Aucun remaniement du xanthôme achilléen à
droite qu'à gauche".

Obs. 80 : En 1962, ce xanthômateur connu se sectionne
accidentellement au niveau du poignet le tendon
fléchisseur du médus droit, aussitôt réparé. Il persiste
une petite déformation palpable du tendon au niveau de la
section. Les mois suivants, il présente des crises de
tendinites plurifocales successives, avec à chaque fois
localisation au niveau du poignet droit. La déformation
tendineuse augmente dans le même temps. Il s'agit d'un
xanthôme greffé à ce niveau, vérifié histologiquement en
1965.

Obs. 90 : De 1962 à 1964, "il existe un xanthôme achilléen
évident à gauche, un xanthôme discutable à
droite". En janvier 1965, la malade fait, à la suite de
7 jours de ski, une très importante tendinite achilléenne
bilatérale qui dure 14 jours. En juin 1965, on note
"le xanthôme achilléen gauche semble avoir augmenté de
volume, il y a un xanthôme certain à droite..."

IV. L'EXPRESSION CARDIO-VASCULAIRE DE L'X.T.H.F.

Si, du point de vue strictement nosologique, on ne doit considérer comme signes cardio-vasculaires de la X.T.H.F. que ceux qui sont en rapport avec une sténose vasculaire due à un véritable "xanthôme vasculaire", il est en fait bien difficile de séparer signe propre de la maladie et complication athéromateuse cardio-vasculaire. Aussi, comme nous ne voulions que mettre en évidence la fréquence de l'atteinte cardio-vasculaire, comme une analyse fine de cette symptomatologie mérite à elle seule une étude particulière, nous avons accepté comme signe cardio-vasculaire les complications cardio-vasculaires de la maladie.

A. L'ATTEINTE CARDIAQUE

L'examen stéthacoustique de l'aire cardiaque a mis en évidence chez 5 hommes et 5 femmes (soit dans un cas sur dix environ) un souffle cardiaque.

- Chez 1 homme et 1 femme, il s'agissait d'un souffle systolique de pointe apparemment d'insuffisance mitrale.
- Chez 1 homme et 2 femmes, c'était un souffle systolique de base évoquant un rétrécissement aortique.
- Enfin chez 3 hommes et 2 femmes, on relevait un souffle diastolique où 2 fois on a vérifié, soit par artériographie soit à l'autopsie, l'existence d'une insuffisance aortique.

Toutes ces anomalies cardiaques, surtout quand elles sont isolées comme cela a été deux fois le cas, sont d'interprétation difficile ; et il est bien délicat de les rattacher à un dépôt lipidique intra-cardiaque. Le problème est d'autant plus difficile qu'il existe souvent dans les antécédents personnels de nos X.T.H.F. une fréquence insolite de R.A.A. ou d'affections présumées R.A.A.

de la maladie elle-même, par exemple les troubles
des capteurs ultérieurs, et les lésions des fibres
motrices et sensorielles. Les symptômes sont donc
souvent irréversibles. On observe aussi
à l'origine maladies métaboliques avec des troubles
comme tel le diabète.

3) L'ÉTAT D'ÉCRASE VASCULAIRE CÉRÉBRALE DE LA XIPHE F.

Ici encore, il est bien difficile de séparer signes
et complication. Nous avons accepté comme signe et compli-
cation d'une atteinte vasculaire cérébrale :

- des signes objectifs purement vasculaires :

- souffle systolique au niveau des carotides ou
des artères vertébrales

- une chute de la tension artérielle rétinienne

- un rétrécissement vasculaire visualisé à l'arté-
riographie cérébrale

- des signes neurologiques fonctionnels : multiples et
variés :

- paresthésies des membres ou du visage

- vertiges ou sensations ébrieuses, surtout aux
changement de position, mais non labyrinthiques

- troubles transitoires de la vue : diplopie,
impression de brouillard

- pertes de connaissance brusques et transitoires

- claudication cérébrale,....

mais qui groupés ou à fortiori associés à un signe objec-
tif ou à un déficit permanent prennent toute leur valeur.

- des déficits permanents d'infarctissement cérébral,
de tout degré jusqu'à l'ictus irréversible.

Les résultats obtenus peuvent se regrouper dans le
tableau suivant :

L'E.C.G. fait chez 91 de nos malades, soit 91,1 % de l'ensemble des coronariens en 41 cas chez les hommes et 50 chez les femmes de sexe. Chez les trois sujets de 19, 30 et 31 ans, pas été fait, il n'y avait aucun symptôme clinique ; mais il faut noter que sur ces séries 91 cas, pour cinq d'entre eux (3 hommes et 2 femmes), l'anomalie électrique fut le seul symptôme. C'est dire, et nous le regrettons pour notre série où cela ne fut pas complètement réalisé, combien l'E.C.G. doit être, dans cette maladie, systématique.

Les anomalies cardiaques, quels qu'en soient la forme et le degré, sont énormes, puisque l'on ne relève que 48 cas (19 hommes et 19 femmes), indiennes, soit seulement un malade sur deux, et cela indépendamment du sexe. Les manifestations cardiaques affectent des sujets souvent jeunes. En effet, si le tableau précédent est déjà évocateur, le tableau des anomalies électrocardiographiques en fonction de l'âge est encore plus parlant :

	moins de 25 ans	26 à 35 ans	36 à 45 ans	46 à 55 ans	56 à 65 ans	plus de 66 ans	Total
H.	2	4	8	6	4	-	24
F.	5 %	10 %	20 %	15 %	10 %	-	60 %
H.	-	1	2	5	7	I	16
F.	-	2,5 %	5 %	12,5 %	17,5 %	2,5 %	40 %
H.	2	5	10	11	11	I	40
F.	5 %	12,5 %	25 %	27,5 %	27,5 %	2,5 %	100 %

Un quart des atteints le sont avant 45 ans. Et, si les femmes sont plus tardivement atteintes, elles le sont aussi plus massivement que chez l'homme.

Si donc, on est en présence d'une atteinte massive et précoce, on pourrait s'attendre à une mortalité très élevée. Elle l'est en effet : 5,3 % ; mais presque moins importante que ce dont on était en droit de supposer. Certes, la thérapeutique doit avoir là une interférence

	Hommes		Femmes		Total	
	no. de cas	%	no. de cas	%	no. de cas	%
signes vasculaires	11	20%	38	18%	49	19%
troubles fonctionnels	18	32%	38	31%	56	22%
déficits permanents	7	12,5%	45, 5ans	2	59,5	9,6%
décès imputable	2	3,6%	44	-	2	2,1%
sig. vasc. isolé	1		36	2	37	
trb. fonc. isolé	8		43, 5	6	51,5	15
déficit isolé	2		52	-	2	
s. vasc. + trb. fonc.	5		35	4	40	
s. vasc. + déficit	1		42	-	1	
trb. fonc. + déficit sans sig. vas.	-		-	1	63	1
s. vasc. + trb.f.+def.	4		43	1	56	5
Alex de neurolog. int.	104	61%	141	54%	245	46%

L'examen met en évidence un signe vasculaire cérébral une fois sur cinq, et cela indépendamment du sexe ; une fois sur deux il reste négatif chez les sujets présentant des signes neurologiques fonctionnels ou déficitaires. Cela montre bien qu'il nous manque un examen paraclinique de réalisation facile et anodin qui puisse explorer plus finement ce territoire vasculaire.

Dans l'état actuel de nos moyens d'investigations, nous ne trouvons cependant que 62 % de sujets indemnes d'atteinte vasculaire cérébrale. Ici, encore, quand il y a atteinte, elle n'est pas toujours gravissime puisque seulement (un quart des atteints) lui doivent un syndrome définitif et qu'elle n'est justiciable que du décès de deux d'entre eux.

Il apparaît nettement qu'il n'y a aucune relation, ni directe, ni inverse, entre l'atteinte cardiaque et l'atteinte vasculaire cérébrale. Ceci est aussi net chez les hommes que chez les femmes, en dépit de la fréquence moindre de l'atteinte cérébrale chez celles-ci.

	atteinte card.	20 à 29 ans	30 à 39 ans	40 à 49 ans	50 à 59 ans	60 ans et au delà	Total
H.	2	1	12	1	2	-	22
	5,5%	2,0%	33,3%	2,8%	9,5%	-	100%
F.	-	-	3	3	7	1	14
	-	-	8,3%	8,3%	19,5%	2,4%	100%
H.	2	1	15	8	9	1	36
	5,5%	2,8%	41,6%	22,2%	25%	2,8%	100%

On remarque que la encore les sujets jeunes, surtout de sexe masculin, sont loin d'en être indemnes, mais à un degré moindre par rapport aux affections cardiaques.

Comme les maladies cardiaques et les atteintes vasculaires cérébrales ont très souvent la même cause déterminante, l'athéromatose vasculaire due à la tare héréditaire, on était en droit de supposer qu'il pouvait y avoir une relation entre ces deux atteintes. Aussi avons nous établi les deux tableaux de corrélation suivants :

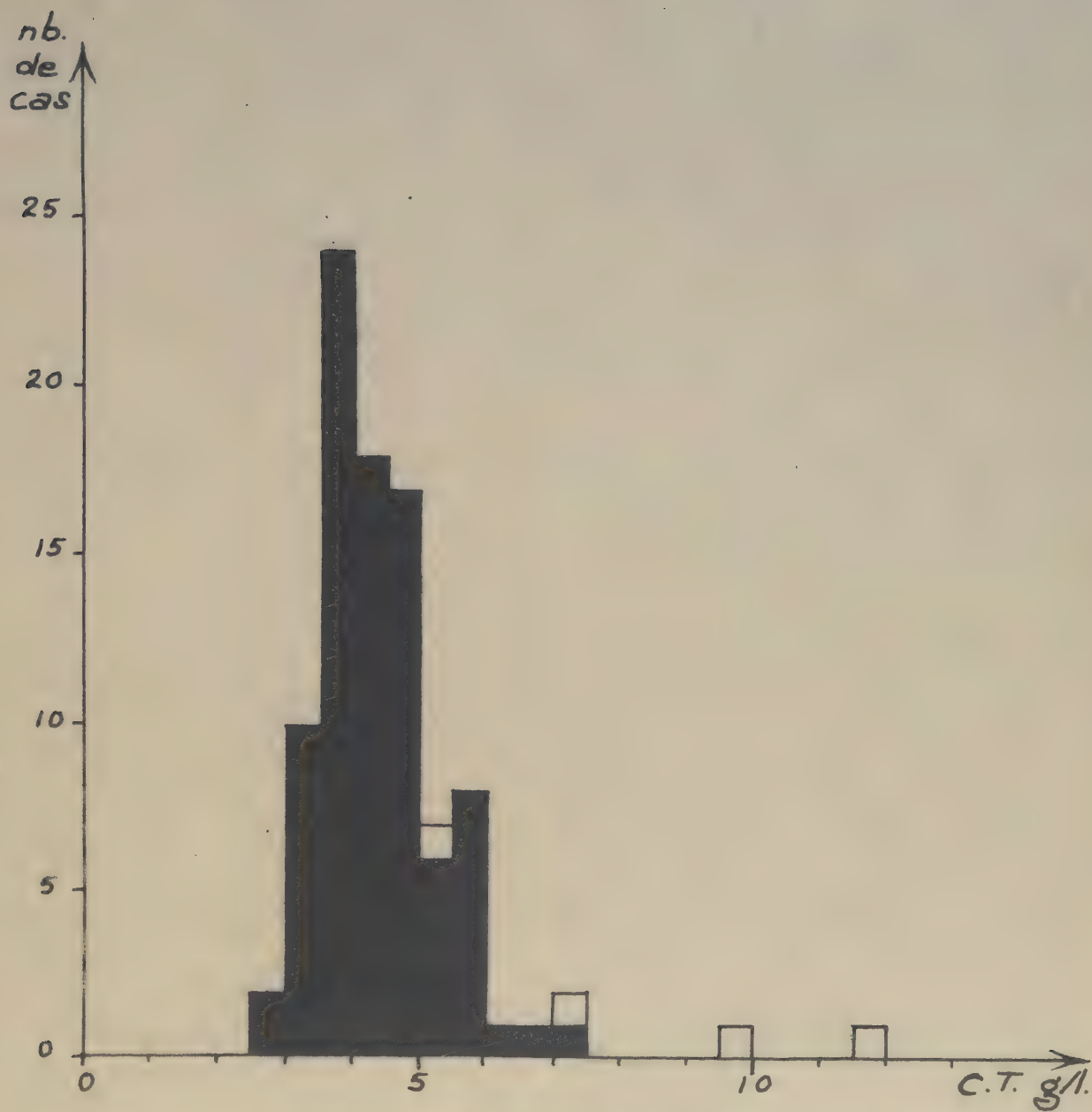
atteinte card.	non	oui	total
atteinte céréb.			
non	14	20	34
oui	15	7	22
total	29	27	56

Hommes

atteinte card.	non	oui	total
atteinte céréb.			
non	13	11	24
oui	6	8	14
total	19	19	38

Femmes

Il apparaît nettement qu'il n'y a aucune relation, ni directe, ni inverse, entre l'atteinte cardiaque et l'atteinte vasculaire cérébrale. Ceci est aussi net chez les hommes que chez les femmes, en dépit de la fréquence moindre de l'atteinte cérébrale chez celles-ci.



☐ *Forme majeure*

se trouve : pour les hommes entre 4,2 et 4,6 g/l.
pour les femmes entre 4,2 et 5,4 g/l.
La cholestérolémie est donc inférieure à 4 g/l.

Dès maintenant une remarque s'impose : Comme il s'agit d'une hypercholestérolémie franche, mais nous pouvons noter que 50 % des cas (23/44) ont des taux de cholestérolémie inférieurs à 4 g/l. Nous ne pouvons donc affirmer avec WILKINSON, qu'il n'y a pas de X.T.H.F. sans une cholestérolémie totale au moins égale à 4 g/l. Tout au plus pouvons-nous être en droit de suspecter un C.T. supérieur à ce taux devant un xanthome tendineux venant d'être mis cliniquement en évidence.

Une seconde remarque demande à être faite : Nous voyons sur l'histogramme des taux de cholestérolémie que les quatre cas que nous pensons être des formes majeures s'inscrivent dans les plus forts taux. Si, en excluant ces quatre cas, nous reprenons le calcul des moyennes et des écarts-type précédents, nous voyons que les moyennes sont peu influencées (passant pour les hommes de 4,52 à 4,35, pour les femmes de 4,84 à 4,65), que les écarts-type sont par contre considérablement réduits (passant pour les hommes de 1,12 à 0,78, pour les femmes de 1,57 à 1,05). Est-ce à dire que, malgré l'homogénéité que nous avons remarquée, nous sommes en présence de deux formes distinctes de X.T.H.F. ? Nous le pensons fortement ; encore que l'exiguité de l'échantillon (4 cas) ne permette pas de le démontrer statistiquement.

Comme les formes majeures ont une grande richesse clinique, comme ces formes sont en règle celles aux cholestérolémies majeures, il était logique de penser que plus la cholestérolémie était forte, plus la clinique devait être parlante. Pour tenter de faire cette démonstration statistique, il fallait un critère de jugement purement qualitatif : "la richesse clinique", en un mot la clinique. Pour cela nous avons donné le coefficient 1 quand les symptômes ci-dessous existaient, le coefficient 0 lorsqu'ils n'avaient pas été relevés. Nous avons

IV - est, approximativement, le coefficient
+ Dipôles xanthomateux cutanéo-tendineux :

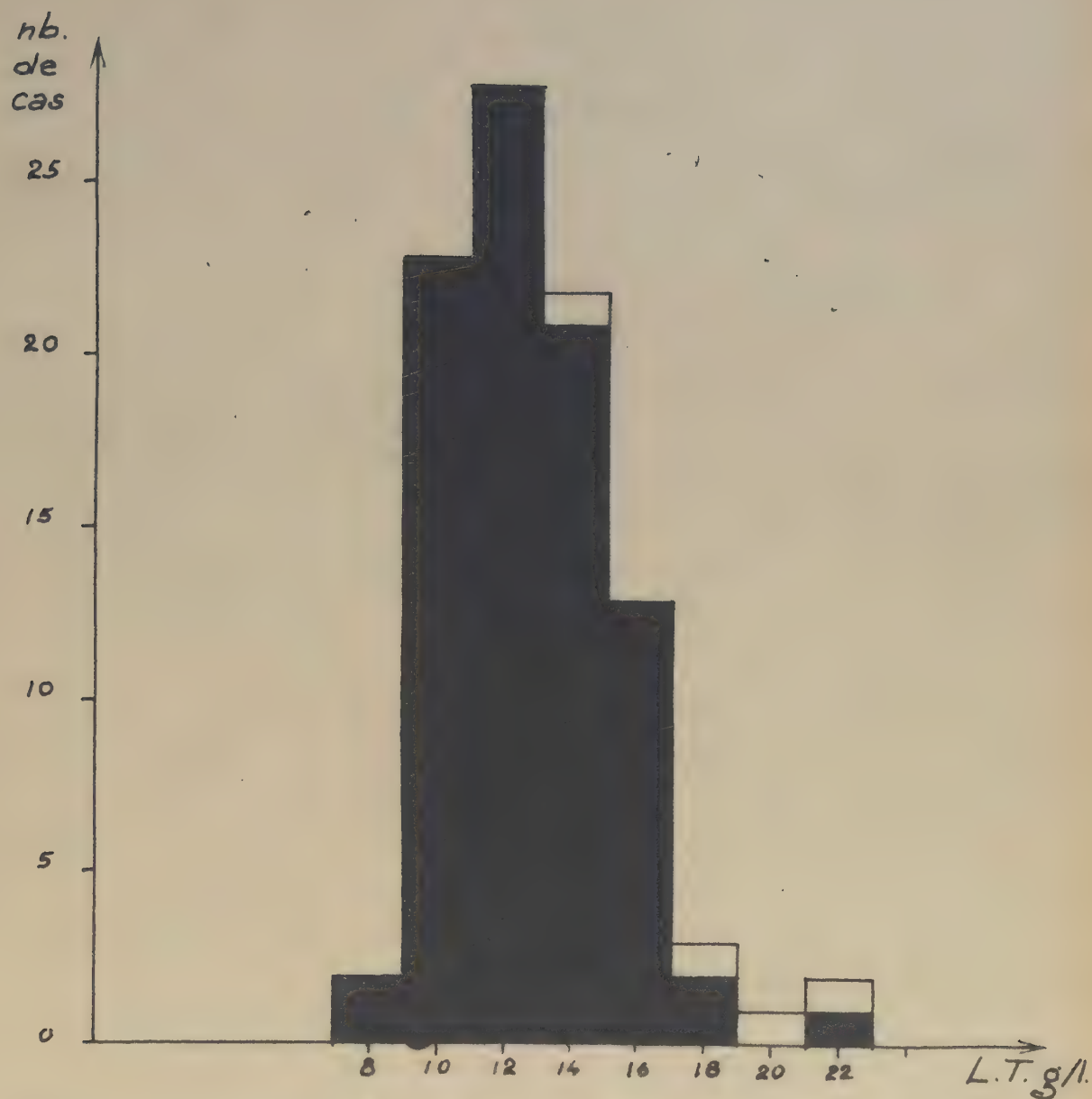
- Existence de papillomes tendineux	des doigts.....	= 1
- " " " " " "	des orteils.....	= 1
- " " " " " "	achilléen.....	= 1
- " " " " " "	rotulien.....	= 1
- " " " " " "	d'autres localisations.....	= 1
- " " " " " "	sur main.....	= 1
- " " " " " "	sur le pied.....	= 1
- " " " " " "	sur genoux.....	= 1
- " " " " " "	d'autres localisations.....	= 1
- " " " " " "	d'un gérontoxon.....	= 1
- " " " " " "	d'un xanthélasma.....	= 1
- " " " " " "	d'un xanthome plan.....	= 1
- " " " " " "	d'une poussée inflammatoire tendi- neuse.....	= 1

+ Symptômes cardio-vasculaires :

- Existence d'un bruch stéthacoustique cardiaque	anormal.....	= 1
- " " " " " "	d'un E.C.G. anormal.....	= 1
- " " " " " "	d'un angor.....	= 1
- " " " " " "	d'un infarctus.....	= 1
- " " " " " "	d'un signe vasculaire cérébral objectif.....	= 1
- " " " " " "	d'un trouble neurologique fonctionnel	= 1
- " " " " " "	d'un trouble neurologique déficitaire	= 1
- " " " " " "	d'un signe objectif vasculaire péri- phérique.....	= 1
- " " " " " "	d'une complication fonctionnelle vasc. périph.....	= 1
- " " " " " "	d'une complication organique vasc. périph.....	= 1
- " " " " " "	d'une autre atteinte vasculaire.....	= 1

Ainsi la richesse clinique est quantifiée de 1 (un signe
non vasculaire et rien d'autre) à 24 (tous globaux). Il
est évidemment tout à fait arbitraire de donner le même
coefficient à tous ces symptômes, de ne pas grouper ce
signe-ci avec celui-là..... Comme il est impossible dans
l'état actuel de nos connaissances de donner le coeffi-
cient réel d'atteinte xanthomateuse de chaque symptôme,
comme nous ne savons même pas si nous n'avons pas ouï
"le" symptôme important..... restons dans l'arbitraire
et contentons nous de cette quantification que nous
croyons logique !

Dans ces conditions, nous pouvons dire que, sta-
tistiquement, plus la cholestérolémie est forte, plus
la clinique est riche. En effet nous obtenons un coeffi-



Répartition de la lipidémie de nos 94 sujets .

☐ *Forme majeure*

Le sang est prélevé chez le sujet à jeun le matin à 8 heures, sans anticoagulants et, si possible, au laboratoire pour qu'une centrifugation permette d'obtenir rapidement le sérum non hémolysé. Par cette méthode colorimétrique on obtient des taux de lipides légèrement supérieurs à ceux donnés par la méthode pondérale. Les taux normaux oscillent entre 6,65 et 9,35 g/l.

II LES RÉSULTATS :

Ils sont très comparables, à un rapport près (que nous étudierons ultérieurement), aux résultats de la cholestérolémie. De même que pour la cholestérolémie, il s'agit de résultats homogènes, comme en témoignant l'histogramme de distribution, et surtout :

Pour les hommes :

une moyenne $m = 12,77 \text{ g/l}$
avec un écart-type $= 2,88 \text{ g/l}$

Pour les femmes :

une moyenne $m = 13,63 \text{ g/l}$
avec un écart-type $= 2,74 \text{ g/l}$

En outre, ces résultats permettent d'attribuer à la moyenne obtenue de la lipide de la S.T.M. "en général" un intervalle de confiance, avec un risque d'erreur inférieur à 5 %. Cette moyenne serait comprise : Pour les hommes entre 12,00 et 13,54 g/l et pour les femmes entre 12,72 et 14,51 g/l.
En outre, la lipide de la S.T.M. est peu influencée par

Si, comme nous l'avons fait dans le chapitre de la cholestérolémie, nous excluons les quatre cas jugés majeurs, les moyennes sont peu influencées (passant pour les hommes de 12,77 à 12,47 g/l, et pour les femmes de 13,63 à 13,46), mais que les écarts-type sont bien réduits (passant pour les hommes de 2,88 à 2,50 et pour les femmes de 2,74 à 2,46).

de ces deux substances, les triglycérides et les phospholipides, les deux constituants de la fraction lipidique du sang. Les triglycérides sont les lipides les plus abondants, ils sont les seuls à être transportés dans le sang sous forme de chylomicrons et de lipoprotéines. Les phospholipides, qui sont les lipides les moins abondants, sont transportés sous forme de lipoprotéines.

- et une forme intermédiaire, qui est la forme la plus abondante de la fraction lipidique. Mais ce n'est pas toutes les données en fait que nous pourrions bien différencier ces deux formes.

III. LE PHOSPHOLIPIDE

A) METHODE DE DOSAGE

Après les dosages des lipides totaux et de la cholestérolémie, il est nécessaire, pour avoir un reflet suffisamment précis de la formule lipidique du sang (circulant), de doser les triglycérides. La différence entre la somme des lipides totaux et d'autre part la cholestérolémie des triglycérides permet d'évaluer avec une approximation très suffisante les autres lipides circulants et en particulier les phospholipides (dont le dosage est encore moins courant que celui des triglycérides).

Le dosage des triglycérides a été effectué selon la méthode colorimétrique de Van Handel & Crawford (1951).

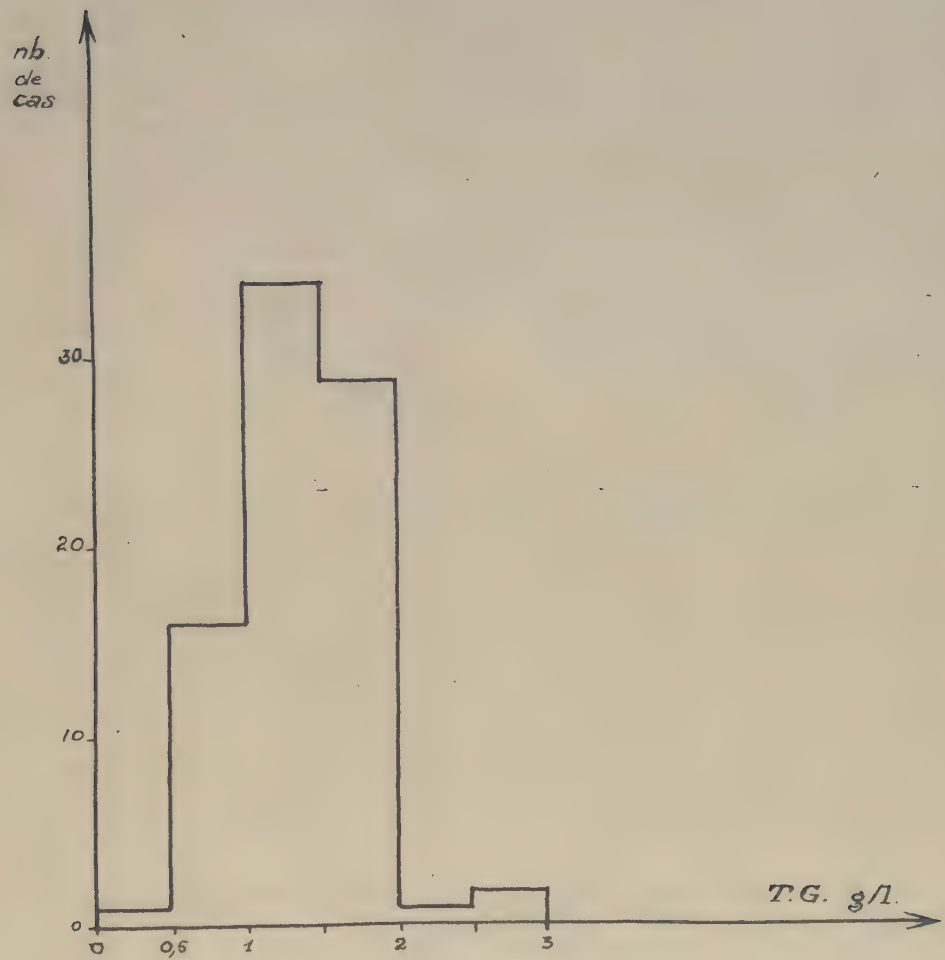
Par cette méthode, les valeurs normales sont égales à $0,90 \text{ g/l} \pm 0,60 \text{ g/l (+)}$.

B) LES RESULTATS :

Du fait de la variabilité physiologique importante du taux de la triglycéridémie d'un jour à l'autre chez un même sujet, il nous a paru nécessaire de

.../...

(+) A l'heure où ont été arrêtées les observations la méthode de dosage était moins précise qu'actuellement et, dans ce qui suit, nous considérerons en fait comme normale toute valeur inférieure à 2 g/l .



Histogramme de distribution des triglycéridémies

déterminer ces résultats à partir de ceux obtenus par
tous les moyens de dosage ou trois dosages pratiqués en
dehors de tout traitement ou autre influence.
Nous possédons ainsi 3 triglycérémies normales. La
découverte de la maladie : Les 11 autres cas ont été
découverts antérieurement au moment où ce dosage faisait
partie du bilan lipidique systématique de laboratoire,
nous retrouverons ces cas dans l'étude de l'évolution de
la formule biologique.

Examinons d'abord les moyennes : nous avons obtenu :

- pour les hommes : 48 cas

une moyenne $m = 1,32 \text{ g/l}$

avec un écart-type $\sigma = 0,46 \text{ g/l}$

pour les femmes : 35 cas

une moyenne $m = 1,35 \text{ g/l}$

avec un écart-type $\sigma = 0,32 \text{ g/l}$

Il n'y a donc pas d'hypertriglycéridémie dans la X.T.P.F.

Cette affirmation demande plusieurs remarques quand on
reprend chaque observation, une à une.

Premièrement : Les formes que nous soupçonnons être
majeures, ont une triglycéridémie stricte-
ment normale et qui le reste au fur et à mesure de
l'évolution, et cela malgré une cholestérolémie énorme.
Deuxièmement : Nous venons d'affirmer que les trigly-
cérides étaient dans cette affection
normaux et pourtant nous relevons 3 cas (Obs. n° 16, 29
et 53) qui ont des taux quand même un peu trop élevés
(respectivement 2,3 - 2,7 et 2,5 g/l). A ces 3 cas, il
faut y ajouter 1 cas (Obs. n° 19) qui présente dans
l'évolution une période où sa triglycéridémie sera légè-
rement pathologique (atteignant 2,3 g/l). Il ne s'agit
certes pas des triglycéridémies énormes que l'on rencontre
par exemple dans l'hyperlipémie essentielle où dans la

maladie tubéreuse. La ténacité portant surtout sur les exceptions, nous y reviendrons.

IV. LA FORMULE BIOLOGIQUE SPECIFIQUE DE LA MALADIE

Nous avons noté plus haut que les trois examens : cholestérolémie, lipémie totale et triglycéridémie, permettent d'avoir une idée assez précise sur la valeur des différents constituants lipidiques du sérum. Aussi, pour cette maladie aussi fortement homogène cliniquement nous a-t-il semblé intéressant de rechercher une même homogénéité biologique, donc de tenter d'établir une formule biologique spécifique de la maladie en explorant les corrélations de ces trois examens, les uns par rapport aux autres.

1. CORRELATION DE LA TRIGLYCEREMIE ET LIPEMIE TOTALE

Il existe une corrélation statistiquement certaine en effet nous obtenons pour les 94 observations un coefficient de corrélation $r = 0,78$ (alors que la signification contre zéro pour 94 cas nécessite r supérieur à 0,20 au risque de 5 %).

Pour ces 94 cas la régression de CT en LT donne :

$$CT = 0,36 \text{ LT} - 0,08$$

et la régression de LT en CT :

$$LT = 1,67 \text{ CT} + 5,35 \text{ soit encore :}$$

$$CT = 0,59 \text{ LT} - 3,20$$

Les pentes de ces deux droites de régression sont donc très voisines, comme le laissait supposer le coefficient de corrélation.

Cette corrélation est encore plus significative si l'on exclut les quatre formes présumées tubérotendineuses.

En effet $r = 0,81$ (la signification contre zéro pour 90 cas nécessitant r supérieur à 0,205 au risque de 5 %).

Par contre, si l'on exclut les quatre formes présumées majeures, des 90 cas précédents, le coefficient de

corrélation ne varie pas
la comparaison des deux seuls éléments, celui des lipides
et lipidélie, devrait donc pouvoir permettre d'analyser
les formes "pures" de X.T.H.F. c'est à dire la forme
majeure et la forme mineure de la "T.H.F." d'une part,
et la forme avec hypertriglycéridémie dite forme
tubérotendineuse d'autre part.

Dans cette optique, nous avons préféré, plutôt que
d'entreprendre cette comparaison à partir de la droite
de régression de CT en LT, ce qui nous aurait conduit
à des formules peut être plus exactes mais sûrement
trop compliquées, établir cette comparaison à partir
du rapport C.T./L.T.

B) RAPPORT " C.T. / L.T. "

Le tableau de corrélation cholestérol-lipides
totaux, où nous avons figuré les quatre formes majeures
et surtout les quatre formes tubérotendineuses (page),
rend bien compte, d'une part de l'homogénéité des rapports
CT/LT dans la forme pure, d'autre part de la légère aug-
mentation de ce rapport dans les formes tubérotendineuses.
Le calcul des moyennes pondérées objective les mêmes
résultats. Nous obtenons en effet :

- Pour les 90 formes pures :

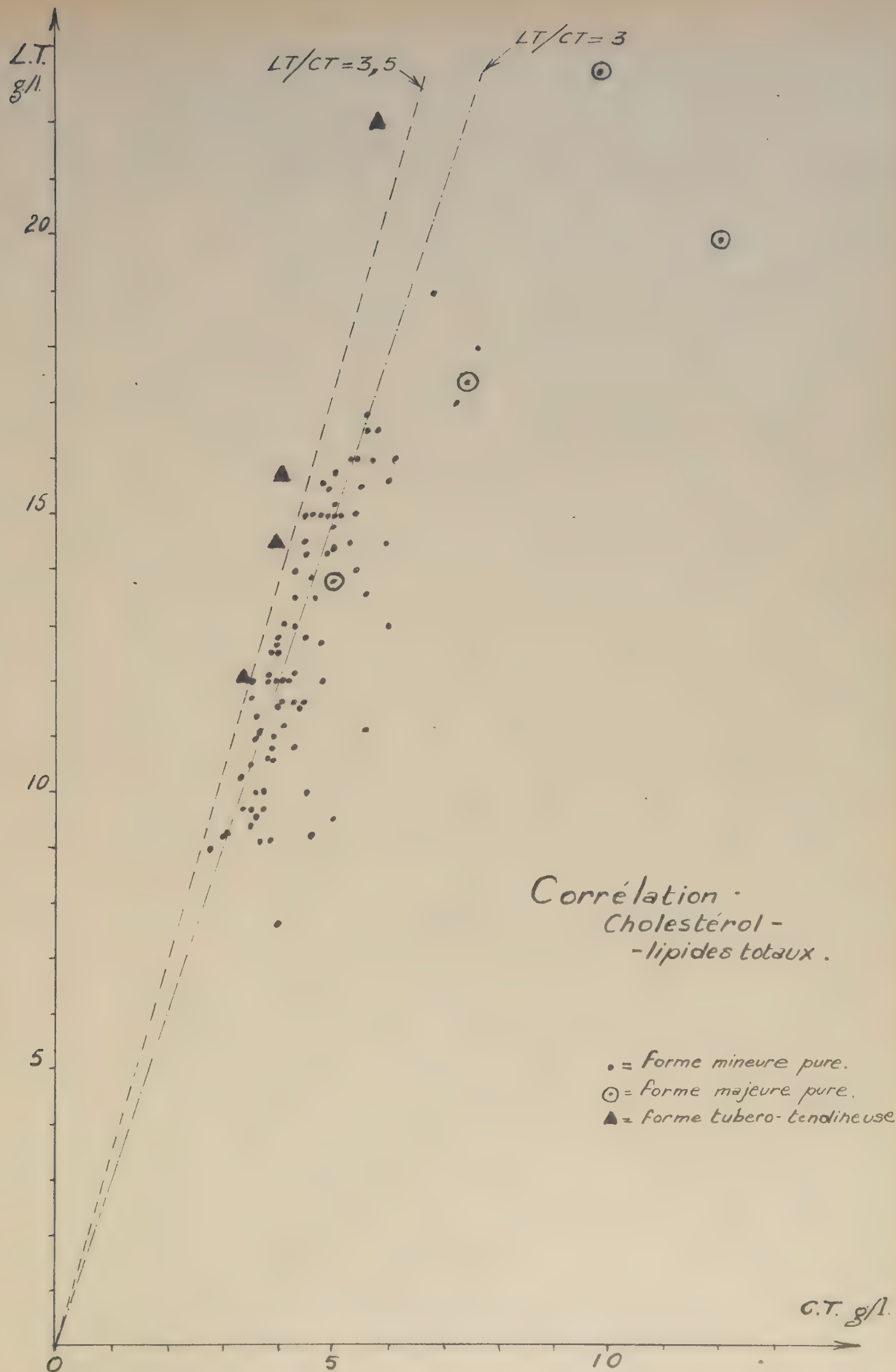
$m_{CT/LT} = 2,83$ avec $S = 0,41$ et ceci indépen-
demment du sexe.

- Moyenne qui n'est pas influencée si nous excluons les
quatre formes majeures

- Pour la totalité des 94 cas :

$m_{CT/LT} = 2,87$ avec $S = 0,42$.

Les quatre formes tubérotendineuses où CT/LT est égal
respectivement à 3,6 - 3,9 - 3,52 et 3,8, augmentent
sensiblement la valeur du rapport CT/LT, mais sont trop
peu nombreuses pour influencer S



Elles sont aussi liées aux perturbations du métabolisme
lipidique, leur calculant ainsi le rapport entre le cholestérol
propre de variations du rapport C.T./L.T.
La conclusion : En présence d'une hypercholestérolémie familiale
dépendante du gène β pour la lipoprotéine

on vient de faire l'échec de dosage de la cholestérolémie
et de la lipoprotéine totale, trois cas se présentent :
1) - ou bien C.T./L.T. est inférieur ou égal à 3 : il
s'agit à coup sûr d'une xanthomatose tendineuse "pure",
c'est à dire sans hypertriglycéridémie associée.
2) - ou bien C.T./L.T. est supérieur à 3,5. Il y a
sûrement une hypertriglycéridémie en outre à l'hypercho-
lestérolémie
3) - ou bien enfin C.T./L.T. est compris entre 3 et 3,5.
Il faudra faire faire le dosage des triglycérides pour
savoir s'il s'agit d'une xanthomatose tendineuse pure
ou non.

C) CORRELATION ENTRE CHOLESTÉROLÉMIETRIE ET TRIGLYCÉRIDÉMIETRIE

Il n'y en a pas. Cholestérolémie et triglycéridé-
mie sont statistiquement deux données indépendantes.
Le calcul donne en effet les résultats suivants :

	Pente de régression CT en TG	coefficient de corréla- tion "r"	significa- tion contre zéro de "r"
Hommes et Femmes formes tub.-tend. exclues	- 0,01	- 0,06	0,22
femmes, formes tub.-tend. exclues	- 0,04	- 0,20	0,35
hommes, formes tub.-tend. exclues	0,00	+ 0,02	0,29
hommes et femmes toutes formes	- 0,01	- 0,05	0,21

Le métabolisme du cholestérol et celui des triglycérides
sont donc deux

MÉTABOLISME LIPIDIQUE

A) LA PHOSPHOLIPIDEMIE :

Elle est constamment augmentée. Le dosage en a été fait chez six de nos 94 cas (Obs n°s 2, 8, 25, 39, 44 et 48) : les taux ont été respectivement de 4,55, 3, 2,85, 2,65, 3,5, et 3,52 g/l.

Comme nous pouvons le noter, à l'heure où ont été arrêtées nos observations (mars 1966), ce dosage n'était fait qu'exceptionnellement. En effet nous le considérons comme le moins nécessaire de tous, car il s'agit d'un dosage assez difficile à réaliser, sujet à de grossières erreurs, et non de pratique courante, enfin car il n'est pas indispensable au diagnostic différentiel de la X.F.H.F.. En fait, ces considérations négatives, si elles restent vraies pour la pratique courante, seront davantage précisées à l'issue des travaux actuellement en cours concernant ces phospholipides.

B) LE FRACTIONNEMENT PHYSIQUE DES LIPIDES :

1) La turbidité ou "Densité Optique"

C'est une étude sérique des plus simples à réaliser et qui peut être effectuée par tous laboratoires. Il fait partie du bilan lipidique systématique du laboratoire attaché à la consultation des maladies métaboliques du Professeur Agrégé DE GENNES, au même titre que le cholestérol, les lipides totaux, les triglycérides et le test de Kunkel au phénol. Cet examen, simple, demande quelques précautions, - prélèvement fait chez un sujet strictement à jeun, aussitôt centrifugé pour obtenir un sérum non hémolysé, la lecture se faisant après coagulation, rétraction et décantation du caillot.

Le trouble du sérum est lié à la présence de chylomicrons en suspension. Il est donc lié à la concentration en triglycérides, puisque les triglycérides sont les constituants majeurs des graisses particulières. Ainsi, au delà de 15 g/l de triglycérides, le sérum est lactescent. En dessous de ce taux, il faut apprécier cette turbidité par les méthodes optiques. C'est la méthode spectrophotométrique à la longueur d'onde de 650 nanomètres qui a été utilisée. Dans ces conditions, le sérum normal a une densité optique inférieure à 0,040 Unités Internationales.

Comme dans la X.F.H.F. les triglycérides sont normaux ou, dans quelque cas, très légèrement augmentés, la densité optique du sérum reste normale. Nous obtenons en effet pour cet examen :

une moyenne $m = 0,085$ U.I. avec un écart-type $\sigma = 0,014$ U.I.

S'il y a un parallélisme certain entre la turbidité du sérum et les triglycérides, si cet examen permet de dépister à peu de frais les hypertriglycéridémies franches, il est par contre souvent en défaut pour dépister ces hypertriglycéridémies mineures qui nous intéressent ici. Soit qu'une turbidité trouvée à 0,150 U.I. (Obs. N° 18) corresponde cependant à des triglycérides normaux, soit que pour T.G. = 2,30 (Obs. N° 16), nous ayons pourtant D.O. = 0,080 U.I.

Est-ce à dire que cet examen est sans intérêt ? - Sûrement pas. Il a un premier intérêt, considérable pour le diagnostic différentiel de la X.T.H.F. : Eliminer une hypertriglycéridémie importante.

Un deuxième intérêt, non négligeable : Dépister une grossière erreur dans un dosage, toujours délicat, de triglycérides.

est supérieur à 3, cet examen ne peut pas remplacer le dosage des triglycérides pour départager les

ULTRA-CENTRIFUGATIONS PREPARATRICES

No de l' observation	6	8	9	10	11	12	25	35	36	42	52	16	85	90
Chylomicrons		2 1 0.6				2.9 1.2 0.5				1.2 0.6 0.3 0.2	0.8 0.5 0.1	1.2 0.6 0.4	0.8 0.1 0.5	2.4 1 0.7
LT CT Ph Tg														
Pré-β-lipoprotéines										4 1.5 0.2 1	2.4 0.4 0.5			
LT CT Ph Tg														
β-lipoprot. légères	1.3 0.3 0.5	1.8 0.7 0.3	1 0.3 0.3	0.5 0.2 0.2	0.7 0.1 0.3	0.4 0.1 0.1	3.5 1.5	1.1 0.3 0.6	1.8 0.5 0.7	2.1 0.6 0.1 0.1	0.6 0.2 0.1	3.5 0.7 1.5	1.9 0.6 0.3	0.6 0.2 0.1
LT CT Ph Tg														
β-lipoprot. lourdes	7.1 2.6 0.8	12.3 6.1 1.4	5.2 2.1 0.5	9.6 3.8 0.6	4.8 1.8 0.4	12.7 4.9 0.6	17 6	7.4 2.7 0.6	7.2 2.6 0.6	6.4 3.3 2.2 0.2	3.1 1.3 1	8 2.5 0.6	8.3 3.7 0.7	4.6 2 1
LT CT Ph Tg														
α-lipoprot.	2.1 0.4 0.2	1.7 0.4 0.2	1.7 0.4 0.2	2.7 0.3 0.1	1.3 0.4 0.1	0.9 0.3 0.1	0.8 0.2	1.8 0.4 0.3	1.5 0.3 0.2	1.1 0.4 0.6	1.5 0.2 0.4	1.5 0.4 0.2	1.9 0.6 0.2	1.5 0.4 0.4
LT CT Ph Tg														
Serum		17.4 11.9				15.8 7.2	26 11			16.2 8.2 5.1 2.3	9.7 2.5 3.2 1.8	15 4.5 3	14.1 4.8 2	11.3 3.6
LT CT Ph Tg														

Une des conditions, pour avoir relevé 74 glycémies effectuées, elles sont toutes normales. 16 hyperglycémies provoquées ont été réalisées, aucune ne permet de penser à la possibilité d'un diabète, 15 sont strictement normales, une seule est un peu plate.

A partir de notre série on ne peut donc pas parler de tendance au diabète dans la X.T.H.F.. Si donc, diabète et X.T.H.F. sont deux troubles métaboliques génétiques, leurs gènes ne sont sûrement pas voisins.

II : ASPECT II-/EREDITAIRE

de la

X. T. H. F.

- 200 -

Le caractère familial de la maladie est le quatrième point indispensable au diagnostic pour satisfaire à la définition de la "Xanthomatose Tendineuse Hypercholestérolémique Familiale". Nous l'avons évidemment systématiquement recherché ; et ainsi, cette seule enquête familiale fut la seule circonstance de découverte pour 20 % de nos sujets. Si cette seule remarque affirme le caractère héréditaire, il est cependant intéressant de tenter d'en déterminer le mode de transmission.

Pour cela, classons d'abord chaque cas selon, d'une part son origine, paternelle (certaine, possible ou improbable), ou maternelle (certaine, possible ou improbable), et d'autre part la qualité de l'enquête familiale (impossible, mal faite, bonne, très bonne, selon le pourcentage de membres de la famille contrôlée).

Nos 94 cas se regroupent dans le tableau suivant :

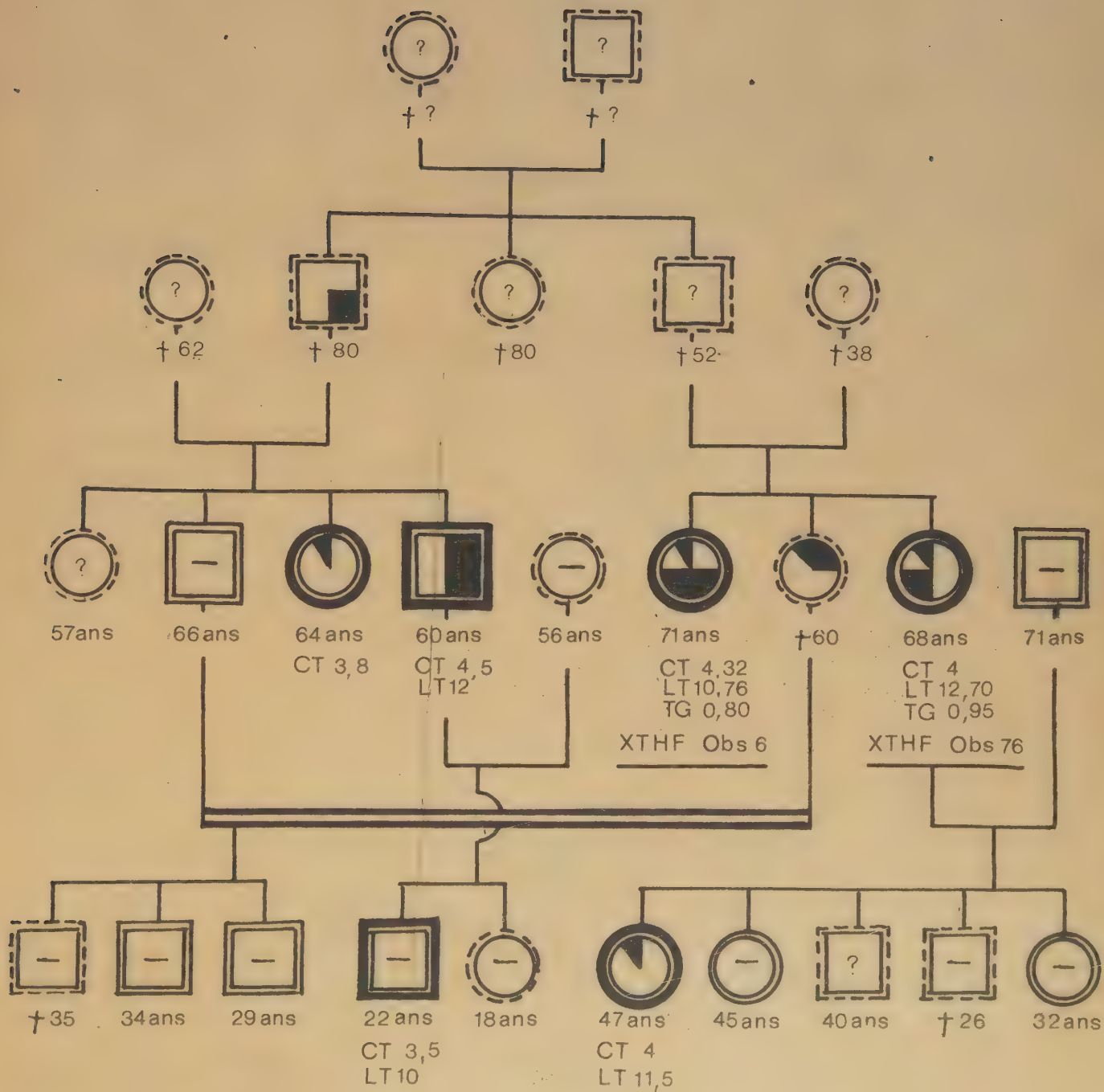
		Origine Tare	Origine Non	Origine Tare	Origine Non	Origine Tare	Origine Non	Total
I	non	non	non	-	-	-	-	0
	non	possible	non	-	3	1	-	4
	possible	possible	possible	1	3	2	-	7
	non	oui	non	-	2	3	10	15
	oui	non	non	-	2	2	1	5
	possible	oui	oui	-	2	1	0	3
	oui	possible	oui	-	-	1	1	2
II	non	non	non	-	-	-	-	0
	non	possible	non	-	1	-	-	1
	possible	possible	possible	-	2	-	-	2
	non	oui	non	-	4	5	2	11
	oui	non	non	-	1	2	7	10
	possible	oui	oui	-	-	3	1	4
	oui	possible	oui	-	-	-	1	1
III	non	non	non	-	-	-	-	0
	non	possible	non	-	-	1	-	1
	possible	possible	possible	-	1	-	-	1
	non	oui	non	-	7	8	1	16
	oui	non	non	-	3	3	17	23
	possible	oui	oui	-	3	2	6	11
	oui	possible	oui	-	2	1	13	16
TOTAL	non	non	non	-	-	-	-	0
	non	possible	non	-	4	1	-	5
	possible	possible	possible	1	7	3	1	12
	non	oui	non	-	10	10	18	38
	oui	non	non	-	5	5	25	35
	possible	oui	oui	-	5	4	19	28
	oui	possible	oui	-	2	2	26	30
TOTAL				1	32	31	94	94

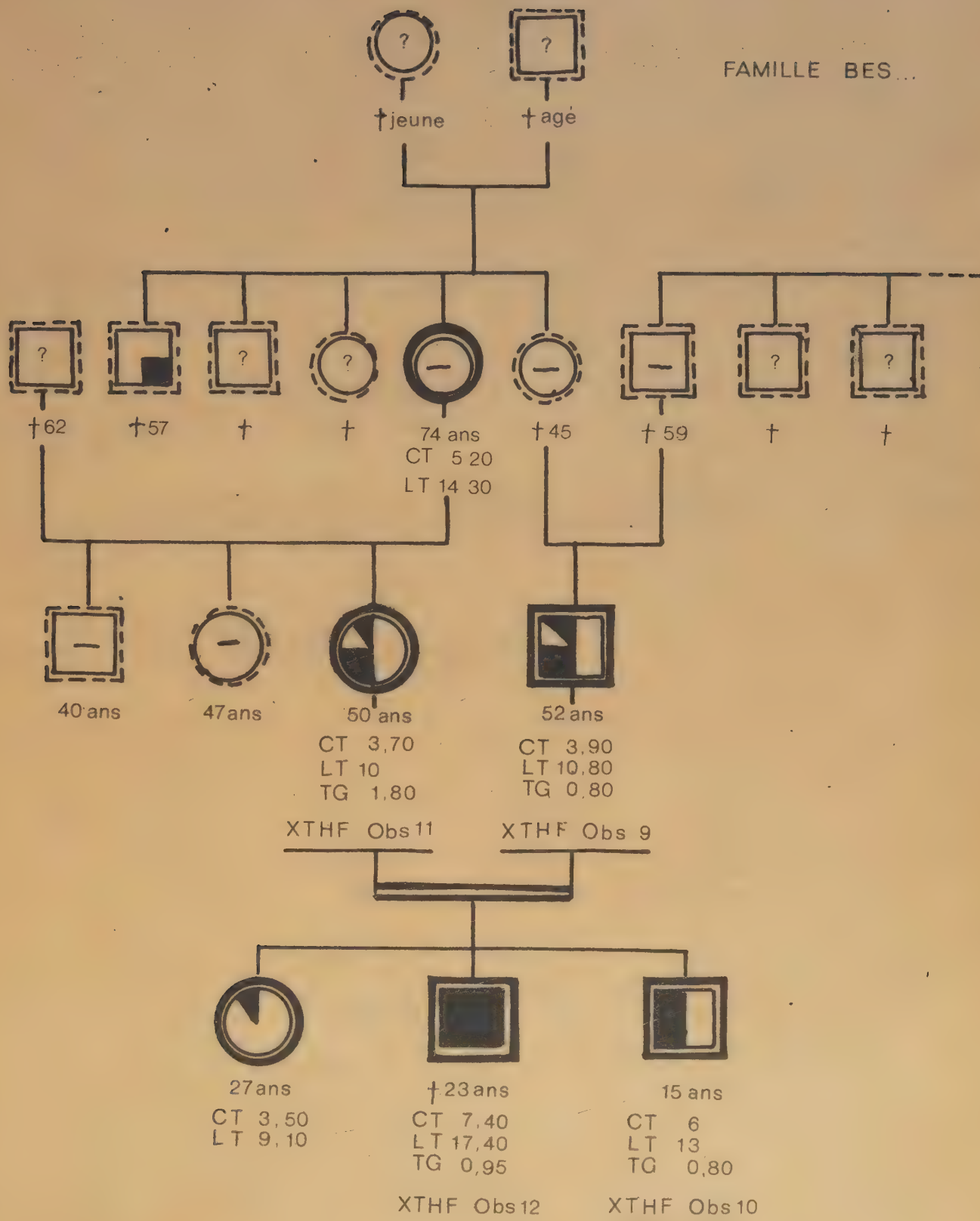
Il ressort de ce tableau que la tare de l'hypercholestérolémie, c'est-à-dire à une hypercholestérolémie avec ou sans dépôts xanthomateux, dans les seuls ascendants d'un sujet atteint, nous fait affirmer la transmission de cette tare pour 2/3 de nos cas.

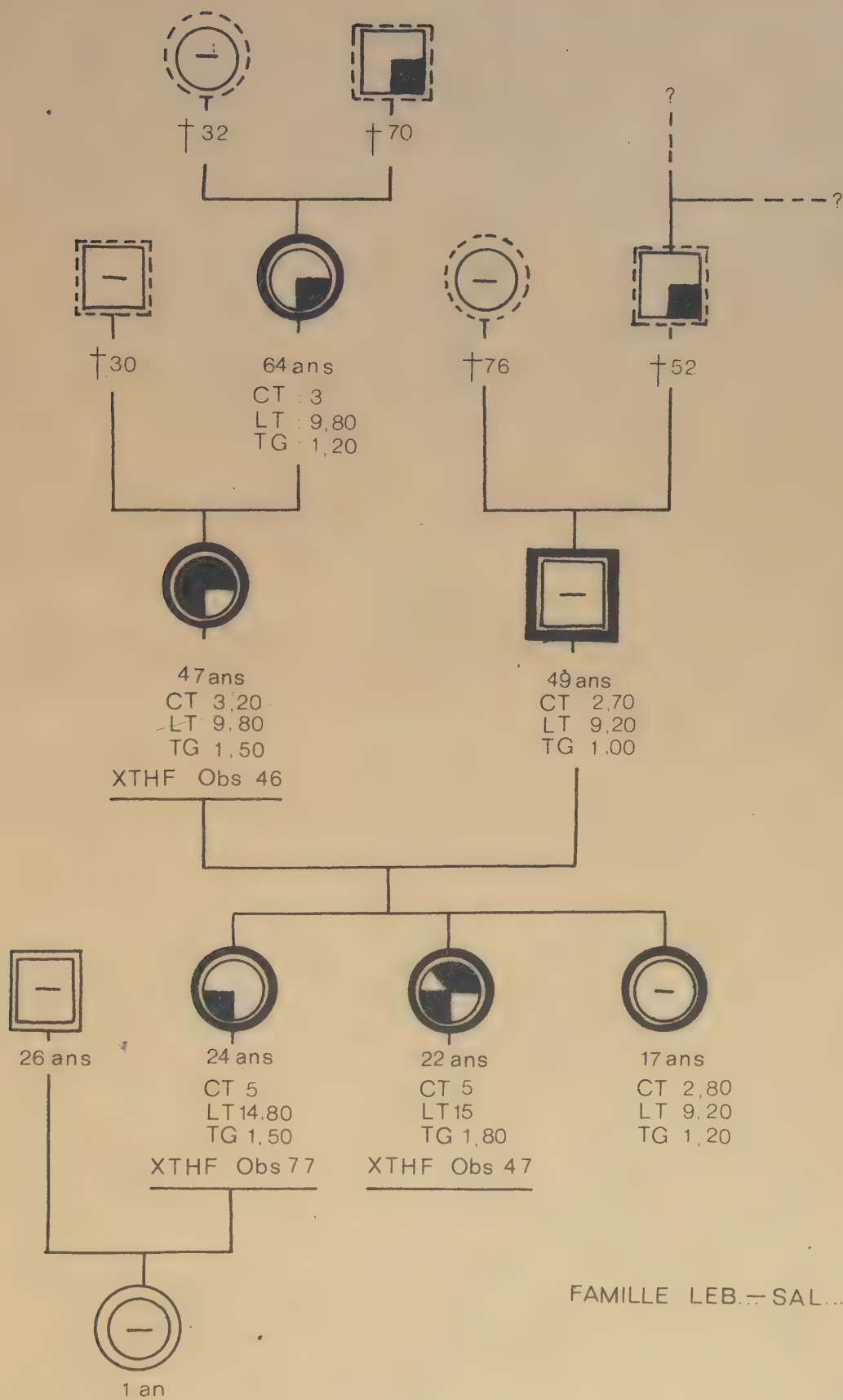
Pour l'autre tiers (28 cas sur 94), la tare n'a pas pu être retrouvée chez les ascendants, soit qu'ils n'aient pas été encore contrôlés, soit qu'il y ait eu une impossibilité (parents décédés ou inconnus). Mais dans aucun cas nous n'avons pu affirmer l'absence d'hypercholestérolémie.

En effet: sur les 28 où il n'y avait pas d'hypercholestérolémie contrôlée chez les ascendants,

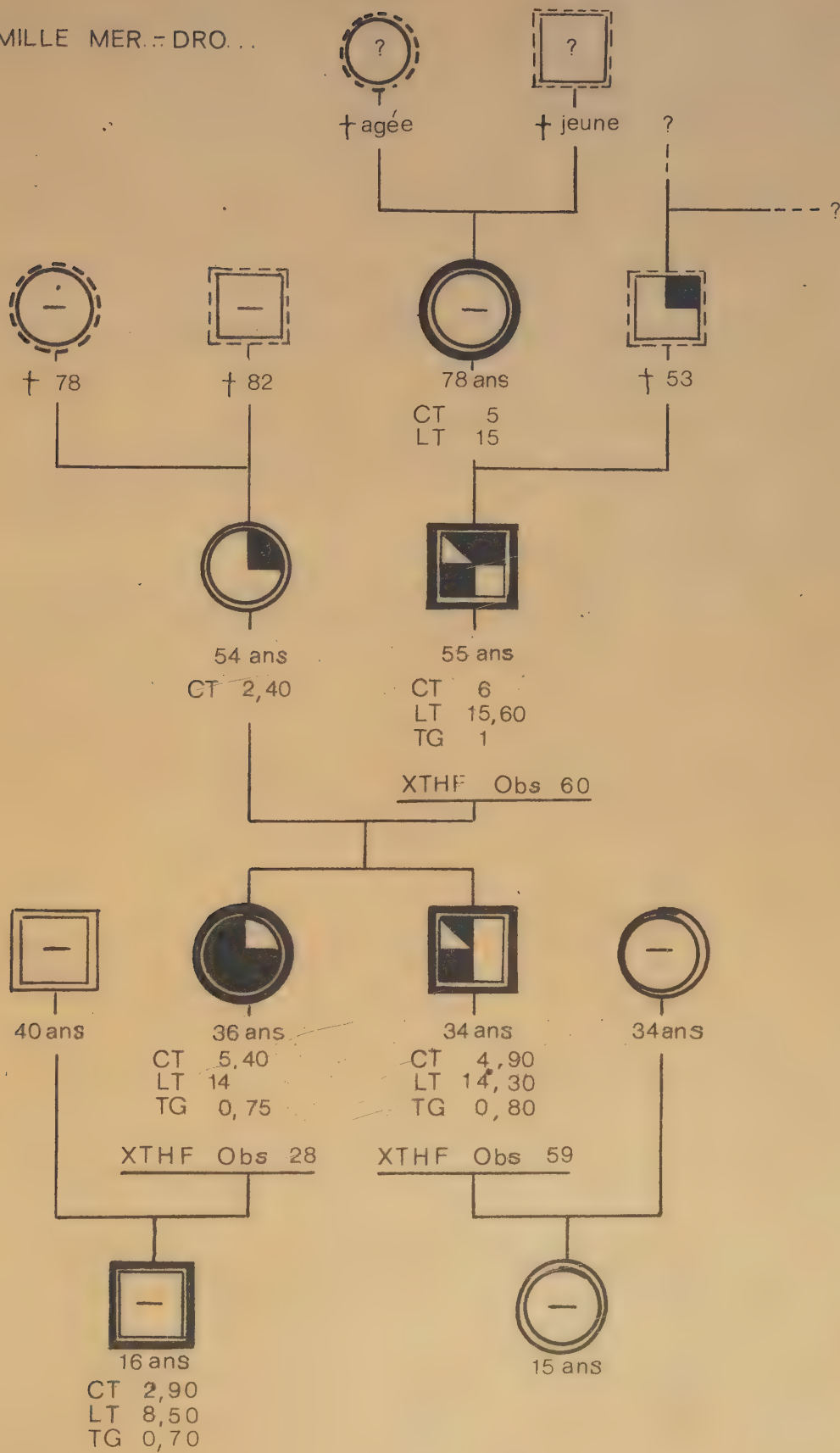
FAMILLE BAS. - ROU...







FAMILLE MER.-DRO...



Si l'on, on s'aperçoit lors de l'analyse phénotypique qu'il s'agit en fait d'une hypercholestérolémie chez les membres d'une même famille. Les cas observés peuvent se classer selon deux "types"

- La première avec Wilkinson (127), Alderson (2), Hirschhorn (70), tenant pour une transmission autosomique récessive.
- La seconde, avec entre autres Fiper et Orrill (98), Harris-Jones (67), qui croit davantage en une transmission autosomique dominante.

En nous basant sur les arbres généalogiques de nos familles les plus représentatives, sur l'existence d'une transmission de la tare pratiquement sans hiatus, sur l'existence de formes très graves, juveniles, où l'on a alors la notion des deux parents atteints et le plus souvent la notion d'un mariage consanguin, nous sommes porté à penser qu'il s'agit

d'une transmission autosomique dominante

C'est en effet la théorie qui explique le mieux les faits que nous avons observés :

- autosomique : cela sans conteste puisque la différence sexuelle du nombre de cas observés n'est pas statistiquement significative.
- dominante : car il n'y a pas de hiatus dans la transmission ; car on peut alors définir la forme habituelle : "forme hétérozygote", et la forme plus grave, juvénile, "forme homozygote" : "forme homozygote".

Enfin, en admettant une pénétrance variable selon l'individu, on peut expliquer la susceptibilité variable personnelle vis à vis de la tare ;

- soit forme hétérozygote à pénétrance faible, et l'on aura cliniquement le tableau de l'hypercholestérolémie essentielle familiale sans xanthômes tendineux

Il convient d'expliquer sous cette rubrique les variations des trois termes constituant la formule lipidique : cholestérol total, lipides totaux, triglycérides, en fonction des paramètres que nous avons définis page 5 de ce recueil : facteurs extracorporels telles les saisons, facteurs physiologiques telles la grossesse, facteurs pathologiques telles une infection intercurrente, facteurs thérapeutiques enfin.

Toute cette étude, toutes les conclusions que nous en tirerons, doivent être acceptées avec la plus grande circonspection, car étudier la variation de la formule lipidique en fonction de tel ou tel paramètre, ce ne peut être qu'avec la condition rituelle : "TOUTE CHOSE ÉTANT EGALE PAR AILLEURS".

Or ce toute-chose-étant-égal-par-ailleurs est un concept impossible à réaliser en biologie. Nous devons admettre que nous, pas plus que d'autres, ne l'avons réalisé.

Nous avons cependant pris toutes les mesures pour tenter de nous en approcher le plus possible. Ainsi, pour ne prendre qu'un exemple, nous n'avons pas utilisé les premiers contrôles faits chez le sujet neuf découvert depuis moins de 10 semaines. Car, si ce sujet est sans traitement, il risque, lors d'une période ultérieure sans traitement, de ne plus être sans traitement. Il est, comme ce malade qui a été traité pendant la période après la découverte de la maladie d'importance au régime hypocholestérolémiant, même quand on lui aura dit de suspendre tout traitement, régime compris, il n'en continuera pas moins à "surveiller" son alimentation, et en tout cas à avoir une habitude alimentaire différente de celle qu'il avait à la découverte de la maladie.

38) Une amplitude de variation de la triglycéridémie

- de Décembre à Mars : 0,3 g/l (moyenne de 5ans)
- de Mars à Juin : 0,4 g/l (moyenne de 4ans)
- de Juin à Septembre : 0,5 g/l (moyenne de 5ans)
- de Septembre à Décembre: 0,3 g/l (moyenne de 7ans)

39) Une amplitude de variation du test de Turbido-
périmétrie

- de Décembre à Mars : 20 U.V. (moyenne de 7ans)
- de Mars à Juin : 25 U.V. (moyenne de 4ans)
- de Juin à Septembre : 15 U.V. (moyenne de 6ans)
- de Septembre à Décembre: 25 U.V. (moyenne de 9ans)

40) Une amplitude de variation de la densité optique du
sérum

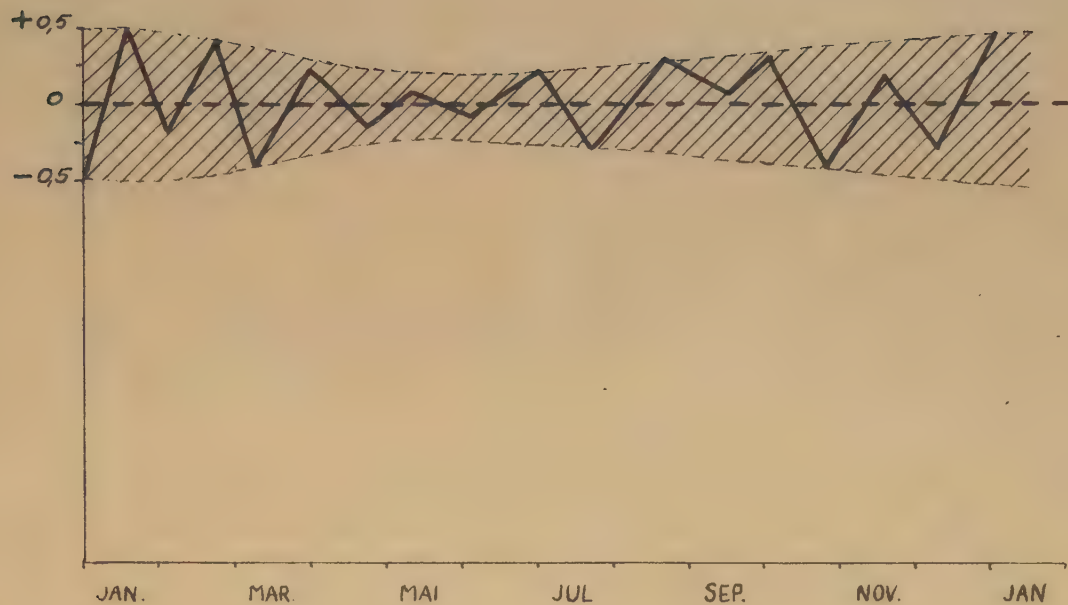
- de Décembre à Mars : négligeable (moyenne de 9ans)
- de Mars à Juin : " (" " ")
- de Juin à Septembre : " (" " ")
- de Septembre à Décembre: " (" " ")

Nous entendons par négligeable une variation inférieure
à 0,01 U.I. c'est à dire inférieure 10 unités de notre
mode d'évaluation.

Notre échantillonnage est, pour chaque distribu-
tion, très petit. Ceci nous est imposé par les condi-
tions de sélection. Il est trop petit pour que nous
puissions en tirer statistiquement des conclusions
définitives (au risque de 5 %).

Nous avons donc l'impression clinique, acceptable sta-
tistiquement au risque de 20 %, 2 chances sur 10 de
nous tromper, que :

- la densité optique du sérum ne subit pas l'influence
des saisons ; ce qui est normal, car, les triglycérides
restant à des chiffres normaux, D.O. reste à sa valeur
normale : 0,08 U.I.



Etude des fluctuations saisonnières de la cholestérolémie totale
d'après les moyennes pondérées sur 10 cas de XTHF ..
(6 hommes et 4 femmes d'âges situés entre 47 et 59 ans)

- les triglycérides sont peu ou pas influencés et varient dans des limites de la normale.
- par contre le cholestérol et les lipides sont influencés par les saisons, leurs taux ne varient jamais énormément, de l'ordre de 15 % tout pour l'un que pour l'autre, mais sont très stables pendant la saison d'été (fluctuation de moins de 10 %).

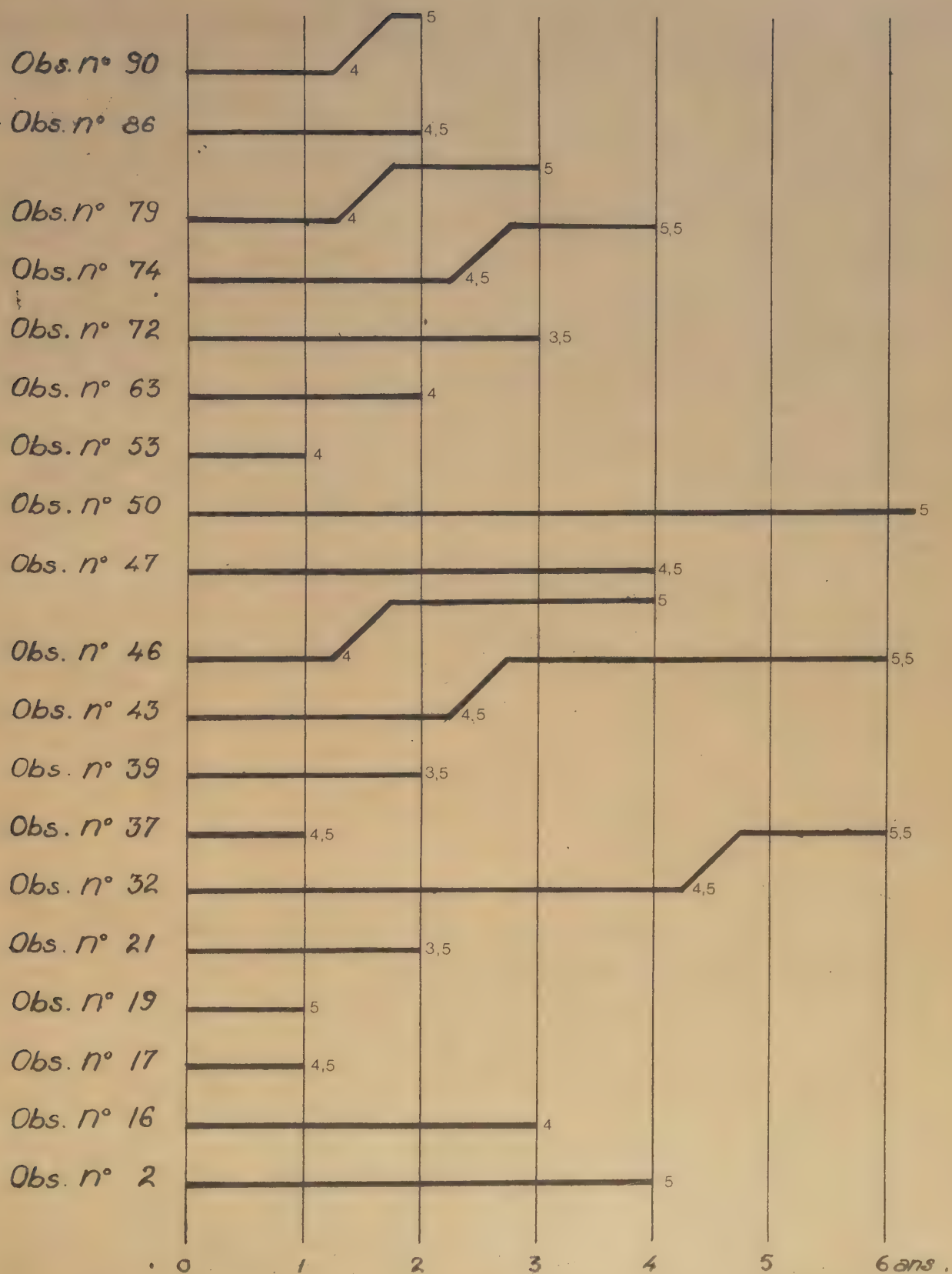
Peut-on dire qu'il s'agit d'une influence purement météorologique ?

Nous ne le pensons pas, ou du moins pensons nous qu'il s'agit d'une influence indirecte. Il s'agirait plutôt de conditions d'alimentation et de mode de vie.

L'hiver, il n'est pas toujours facile de se fournir en produits, et les écarts de régime avec augmentation de la consommation de graisses animales et de féculents sont donc plus fréquents ; et ce d'autant que s'y rajoute les fêtes de fin d'année. L'été, au contraire, les produits, les légumes verts sont abondants ; le régime peut donc être plus régulier ; il l'est d'autant qu'il y a la période des vacances qui permet à l'individu de se préoccuper un peu plus de sa santé.

3) Influence du vieillissement sur la formule :

Il ne s'agit plus maintenant d'évaluer les modifications de la formule sur quelques semaines, mais celles sur plusieurs années. Ici encore l'échantillonnage ne pouvait être que fort réduit, car il fallait : des observations s'étalant sur au moins quinze mois (nous avons montré pourquoi nous ne pouvions nous servir des trois premiers mois), des comparaisons de formule lipidique sur des périodes de fenêtres thérapeutiques depuis au moins huit semaines, périodes qui aient été faites à des saisons identiques, enfin pour chaque point de repère ainsi défini disposer d'environ trois contrôles permettant une moyenne qui supprime les oscillations à court terme.



Evolution schématique de la cholestérolémie de 19 cas de XTHF avec les années.

Après ces conditions nous disposons de 19 cas où la comparaison a pu être faite sur un an, dont 13 cas où elle a été faite annuellement sur deux ans, deux 10 cas sur trois ans, deux 7 cas sur quatre ans, deux 5 cas sur cinq et même six ans.

Sur les 19 cas, les taux de cholestérolémie et de lipidémie n'ont pas varié après 1 an.
Sur les 15 cas, la cholestérolémie a subi une augmentation moyenne de 0,2 g/l après 2 ans et la lipidémie une augmentation de 0,7 g/l.
Sur les 18 cas, l'augmentation moyenne en 3 ans de la cholestérolémie a été de 0,4 g/l, celle de la lipidémie de 1,2 g/l.
Sur les 7 cas, l'augmentation moyenne en 4 ans de la cholestérolémie a été de 0,4 g/l, celle de la lipidémie de 1,5 g/l.
Enfin sur les 5 cas, l'augmentation moyenne en 5 ans et plus de la cholestérolémie a été de 0,7 g/l, celle de la lipidémie de un peu plus de 2 g/l.

Il s'agit donc d'une augmentation lente comme nous l'avons dit de la cholestérolémie moyenne ou III des années, avec augmentation de la lipidémie en rapport.

S'agit-il d'une augmentation régulière de la cholestérolémie et de la lipidémie l'une en l'autre ?

Nous ne le pensons pas.

En effet, si nous représentons graphiquement l'évolution de la cholestérolémie moyenne précédemment définie de nos 19 observations, nous voyons très bien (figure n° que cette augmentation n'est pas obligatoire, quand elle existe, cette augmentation se fait par paliers.

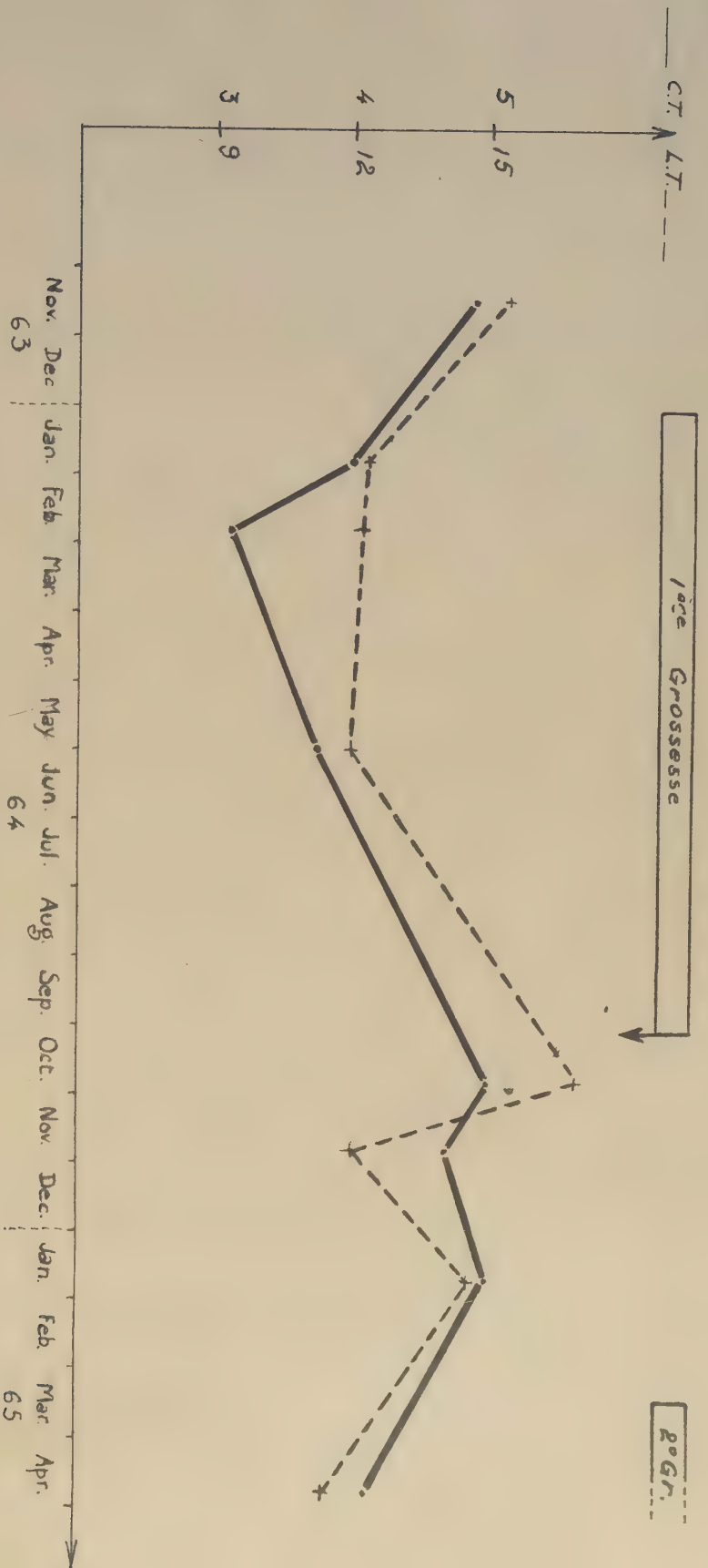
Il y en 3 cas après un an, 5 cas (3 + 2) après 2 ans, 6 cas (3 + 2 + 1) après 4 ans.
Ces paliers de 1 g/l environ se maintiennent ensuite.

La lipidémie suit exactement la cholestérolémie ; le palier est de l'ordre de 3 g/l ; la lipidémie reste donc en rapport avec la cholestérolémie.

Les triglycérides ne varient pas.

Pour chacune de ces six augmentations brutales et définies

LEB...N. Obs. N°47



Influence de la Grossesse sur la formule lipidique d'une XTHF

nitives, nous avons très soigneusement cherché une cause. Il n'y a eu ni changement d'état physiologique ni changement de mode de vie. Dans un seul cas nous avons retrouvé un choc érotique important contemporain à ce palier. Chez les cinq autres rien n'a apparemment changé si ce n'est l'âge du sujet.

Nous n'avons pas eu chez un même sujet deux paliers successifs qui nous traient d'évaluer l'intervalle de temps entre deux augmentations.

Nous ne saurions trop insister sur le fait qu'il ne s'agit que d'une impression, non démontrée statistiquement. Nous espérons pouvoir en donner un jour la certitude statistique, quand, dans cinq ou dix ans nous posséderons suffisamment de cas ainsi observables, et quand surtout nous aurons noté chez plusieurs sujets deux ou trois paliers successifs.

II. - INFLUENCE DES FACTEURS PHYSIOLOGIQUES :

Nous n'avons noté aucun passage pubertaire dont on puisse tirer une conclusion quant à l'influence de cette transformation physiologique sur la formule lipidique.

De même, nous n'avons noté aucune ménopause permettant d'en tirer conclusion.

Nous possédons par contre deux belles observations où trois grossesses ont été suivies (Obs. n° 47 et 77). Pour trois cas, il ne peut s'agir encore que d'une impression clinique :

La grossesse a une influence très favorable sur la cholestérolémie qui chute en moyenne de 1,5 à 2 g/l, le maximum de cette chute survient à la fin du troisième mois, le taux remonte ensuite lentement jusqu'à l'accouchement ; la cholestérolémie retrouve son chiffre habituel moins de trois semaines après l'accouchement.

La lipidémie suit la cholestérolémie dans le même rapport. Il faut noter que le triglycéridémie subit, elle aussi, une très légère baisse. La figure n° 218 prend bien compte de ces observations.

III. - INFLUENCE DES FACTEURS PATHOLOGIQUES :

Ici encore, on ne peut évaluer l'incidence d'un accident pathologique, que dans la mesure où "toutes choses restent égales par ailleurs". Il nous faut alors reconnaître que, dans ces conditions, bien peu d'observations sont réellement utilisables. Nous n'en avons relevées que trois qui répondent aux conditions :

OBS. N° 6 : Cette malade, très émotive, avait une cholestérolémie qui oscillait habituellement entre 3,50 - 3,80 g/l, avec une lipidémie en rapport. Après le décès de sa soeur, particulièrement ressenti, on note, sans qu'il y ait de modification du traitement et en particulier du régime, une augmentation progressive des taux de cholestérolémie dans les semaines qui suivent ce choc émotif : 3,80 g/l initialement, 4,20 g/l la semaine suivante, 4,70 après huit semaines. Puis les taux vont de nouveau décroître progressivement jusqu'aux chiffres initiaux en moins de 6 mois, et cela même malgré un arrêt du traitement hypocholestérolémiant (C.T.B.), lors de cette période d'amélioration.

OBS. N° 12 : Ce malade, qui présente une forme homozygote de la maladie, est sous cholestyramine depuis près de cinq mois (Cf fig. n° page 253). Le cholestérol oscille alors autour de 7 g/l, la lipidémie autour de 19 g/l ; les chiffres ayant même tendance à baisser avec ce traitement. Il contracte alors une pneumonie. On note alors C.T. = 8,80 L.T. = 23. Un dernier dosage sera fait, quelques heures avant que le malade ne succombe ; les taux se sont alors effondrés : C.T. = 5,00 - 5,20 - 5,30 g/l. L'on est en droit de se demander, surtout après les conclusions de l'autopsie, s'il n'y a pas eu une véritable précipitation des graisses circulantes dans les poumons, entraînée par l'hypercholestérolémie.

OBS. N° 74 : Cette malade a une cholestérolémie oscillant entre 4 et 5 g/l. Elle est depuis deux mois à un traitement comprenant un anti-coagulant (Iromexan) et un hypocholestérolémiant (C.I.I. + androstérone) et a une cholestérolémie alors à 4,10 g/l. Or, à la suite d'un voyage, elle présente des crises angineuses rhizantes, nécessitant l'hospitalisation, et pour lesquelles on parlera d'infarctus. Dès lors la cholestérolémie va rapidement augmenter : 4,4 g/l à la deuxième semaine, 4,8 g/l au deuxième mois, 5,10 puis 5,30 g/l au quatrième mois. Ce n'est qu'ensuite que le taux va baisser pour retrouver 4,4 g/l au dixième mois et cela malgré un arrêt de l'hypocholestérolémiant lors de cette phase dépressive.

Pour trois cas, il ne peut évidemment s'agir que de formuler une impression clinique, et rien de plus. Il paraît cependant qu'il y ait une influence des stress les plus divers, - accident vasculaire, infection intercurrente... ou simple choc émotif sur un terrain préimposé. La repercussion sur la formule lipidique est unilatérale, on note à chaque fois une aggravation de l'hypercholestérolémie.

Si nous reprenons maintenant l'ensemble de nos observations, cette impression clinique se confirme et cela malgré des modifications de la thérapeutique lors de ces perturbations pathologiques. Un incident pathologique intercurrent se traduit par une aggravation passagère de la formule lipidique.

Parmi elles deux restent très caractéristiques :

OBS. N° 37 : Ce malade est au CPB depuis quatre semaines, et son cholestérol baisse régulièrement (5,6 - 4,4 - 3,6 g/l). Il contracte alors une grippe. On note aussitôt une remontée du taux à 4,1 g/l. Cette cholestérolémie ne reviendra à 3,8 que le mois suivant, pour s'y maintenir sous traitement pendant deux mois.

OBS. N° 90 : Ce malade est sans traitement depuis plus de quinze semaines, sa cholestérolémie se maintient autour de 4 g/l. Il fait une importante crise de tendinite achilléenne ; à ce moment la cholestérolémie est passée à 5,3 g/l. Un traitement est alors entrepris : colchicine, qui apportera un soulagement

spectaculaire des douleurs : lipase, et la cholestérolémie retrouve son taux habituel au contrôle suivant trois semaines après cet incident. Ceci est d'autant plus troublant que cet hypocholestérolémiant sera très peu actif sur la formule lipidique dans le X.T.H.F.

IV. - INFLUENCE DE LA THÉRAPEUTIQUE :

Nous étudierons ici les résultats des divers traitements auxquels ont été soumis nos malades. Il s'agissait, le plus souvent, de traitements donnés à titre d'essais cliniques ; avec donc une période de traitement placebo avant ou après le traitement réel. Ces périodes placebo ont été considérées dans ce qui suit comme périodes sans traitement.

Pour pouvoir comparer l'action d'un même produit sur plusieurs sujets (dont les cholestérolémies initiales sont variables), pour pouvoir comparer les différentes thérapeutiques entre-elles, il convenait de faire cette étude, non pas sur les modifications absolues, mais sur les modifications relatives de la formule lipidique.

En effet, prenons un exemple :

Considérant que 2,80 g/l est la valeur normale maximale de la cholestérolémie, on peut dire que :

- Un traitement qui permettrait chez tel sujet une réduction de sa cholestérolémie de 4 g à 2,80 g/l est efficace à 100 %, la modification absolue est ici une diminution de 1,2 g du cholestérol.
- Tel traitement qui permettrait cette fois une réduction de la cholestérolémie de tel autre sujet de 6,80 g à 4,80 g/l, n'est efficace qu'à 50 %, bien que la chute absolue de la cholestérolémie (2 g/l) soit pourtant plus importante que dans le premier exemple.

Dans ce qui suit, nous apprécierons donc toujours les variations de la formule lipidique d'après leurs valeurs relatives en admettant comme valeurs normales

maxima 2,8 g/l pour la cholestérolémie

9 g/l pour la lipémie totale

Pour chaque thérapeutique nous avons étudié, d'une part l'influence de la mise en traitement et de sa poursuite, mais aussi d'autre part l'influence de l'arrêt de ce traitement. En effet, comme nous sommes devant une maladie métabolique génétique ; comme à l'heure actuelle, nous ne disposons pas de la thérapeutique ayant une action complète et définitive sur la perturbation métabolique ; tous nos traitements ne sont que des palliatifs, soit qu'ils réduisent les matières premières nécessaires à ce métabolisme (le régime), soit qu'ils perturbent l'anabolisme des lipides et du cholestérol en particulier au niveau d'un quelconque maillon de la chaîne métabolique (la plupart des hypocholestérolémiants), soit enfin qu'ils accroissent l'élimination des lipides et du cholestérol soit directement au niveau sérique (la plasmaphérèse), soit indirectement en évitant la réabsorption intestinale des dérivés cholestéroliques d'origine biliaire (la cholestyramine).

L'étude de la mise en route d'un traitement permettra donc d'apprécier l'efficacité initiale de ce traitement (rapidité d'action, importance de l'effet maximum, existence ou non d'un éventuel épuisement des effets).

L'étude de l'arrêt du traitement sera tout autant instructive, contrôlant la réalité de la rechute et appréciant du même coup :

- un éventuel effet retard du traitement, si la rechute est tardive,
- un éventuel effet rebond du traitement, si la rechute fait passer la formule biologique à des taux plus perturbés que les taux avant traitement (une telle éventualité n'étant acceptée que si elle est suffisamment nette pour être sûr qu'il ne s'agit pas de l'aggravation réversible due au jeûne ou à l'effort).

A) Influence du régime

Il s'agit toujours de réduire au maximum l'apport de graisses animales ; c'est le point commun de tous ces régimes, qui par ailleurs peuvent être assez variables :

soit de plus hypocaloriques, s'il y a une surcharge pondérale,

soit apportant en outre quotidiennement 60 à 80 g d'huile de maïs, pour obtenir une surcharge en graisses désaturées,

soit enfin n'apportant qu'un peu d'huile de maïs, pour permettre un régime hypolipidique plus facile à suivre.

Comme la suppression des graisses animales est le point commun de tous ces régimes, comme trop souvent, sur nos observations, il existait des imprécisions quant au type exact du régime suivi, nous avons préféré étudier, non pas l'influence de chacun de ces régimes, mais plutôt l'influence d'une "modification alimentaire" axée sur la réduction des graisses saturées.

A partir de malades sans traitement, nous avons ainsi pu suivre l'évolution de la formule lipidique, semaine après semaine, sous régime.

17 cas ont pu être suivis sur 4 semaines, parmi eux,

I5	"	"	7	"	"	"
I4	"	"	8	"	"	"
I2	"	"	9	"	"	"
II	"	"	10	"	"	"
10	"	"	12	"	"	"
8	"	"	16	"	"	"
7	"	"	18	"	"	"

Dans ces conditions, nous obtenons, sur la cholestérolémie et sur la lipidémie, les variations relatives moyennes suivantes :

Temps écoulé	variation de la fraction hypercholestérolémique du cholestérol	variation de la fraction hyperlipémique de la lipémie	Nombre de cas
1 semaine	- 3,2 %	- 9 %	17
2 semaines	- 3,5 %	- 15 %	17
3 semaines	- 9,9 %	- 8 %	17
4 semaines	- 8,1 %	- 14 %	17
5 semaines	- 6,5 %	- 9 %	15
6 semaines	- 8,8 %	- 8 %	15
7 semaines	- 7,5 %	- 7 %	15
8 semaines	- 4 %	- 10 %	14
9 semaines	- 7,3 %	- 13 %	12
10 semaines	- 12 %	- 9 %	11
11 semaines	- 6,4 %	- 4 %	10
12 semaines	- 9 %	- 14 %	10
13 semaines	- 18 %	- 14 %	8
14 semaines	- 18 %	- 14 %	8
15 semaines	- 18 %	- 13 %	8
16 semaines	- 18 %	- 9 %	8
17 semaines	- 9 %	- 5 %	7
18 semaines	- 7 %	- 0 %	7

Donc, malgré 2 cas où l'on ait suivi une aggravation des taux sous régime, malgré 2 cas où il y ait eu un échappement thérapeutique respectivement à la sixième et à la dixième semaine, il semble que le régime ait une action hypocholestérolémiante, certes très modérée, allant en s'épuisant, mais tout de même réelle.

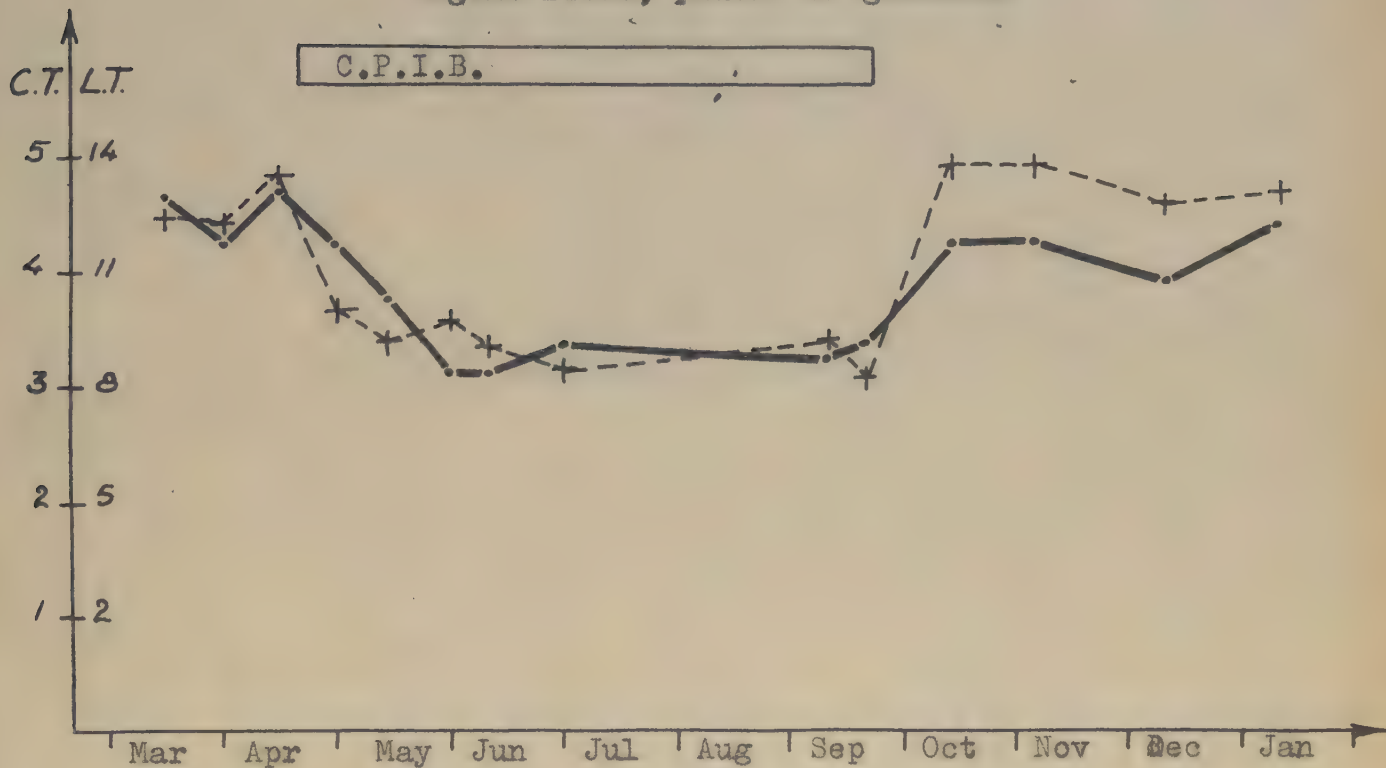
Nous n'avons pas étudié ici l'influence de l'arrêt du régime car, d'une part nous ne sommes jamais certains de l'arrêt exact de tel ou tel régime particulier, d'autre part et surtout, un malade mis au régime n'en continuera pas moins, une fois qu'il devra interrompre ce régime, de "surveiller" plus ou moins consciemment son alimentation.

B) Influence du régime des hypocolestérolémiants

1) Influence du Clofibrate ou C.P.I.B.*:

GOU...A Obs N°36

Régime libre, pauvre en graisses



- Exemple d'action du C.P.I.B.

on a suivi 22 malades pendant 25 semaines. Encore 14 sont suivis après 18 semaines.

Nous présentons les variations relatives moyennes suivantes :

Temps écoulé	Variation de la fraction hypercholestérolémique du cholestérol	Variation de la fraction hyperlipémique de la lipidémie	Nombre de Cas
1 semaine	- 8 %	- 10 %	22
2 semaines	- 15,5%	- 17,7%	22
3 semaines	- 19,3%	- 20,6%	22
4 semaines	- 22 %	- 20,6%	22
5 semaines	- 26 %	- 27,7%	22
6 semaines	- 29 %	- 33,1%	22
7 semaines	- 31 %	- 35,4%	22
8 semaines	- 32,9%	- 40,7%	22
9 semaines	- 35,7%	- 43,7%	21
10 semaines	- 33 %	- 44,1%	21
11 semaines	- 27,4%	- 39,8%	21
12 semaines	- 22 %	- 35,8%	20
13 semaines	- 22,1%	- 33,2%	19
14 semaines	- 25,5%	- 36,7%	19
15 semaines	- 24,8%	- 39 %	18
16 semaines	- 23 %	- 39,2%	18
17 semaines	- 18,6%	- 38,8%	16
18 semaines	- 17,3%	- 31,5%	14
19 semaines	- 17,3%	- 31,3%	13
20 semaines	- 12,1%	- 21 %	10
21 semaines	- 5,6%	- 16,1%	9
22 semaines	- 4 %	- 15 %	8
23 semaines	- 5,3%	- 14 %	7
24 semaines	+ 2 %	- 11 %	7
25 semaines	- 4 %	- 5 %	6

Le C.P.I.B. est donc un produit relativement efficace ici.

Nous en comparerons les effets avec les autres thérapeutiques, quand nous les aurons toutes étudiées isolé-

Le traitement par l'arrêt du P.I.B. provoque donc une augmentation relative des teneurs de la fraction hypercholestérolémique du cholestérol. On a vu que l'arrêt du P.I.B. provoque une augmentation relative de la fraction hypercholestérolémique du cholestérol. Cette augmentation est plus marquée au début du traitement (4^{ème} semaine) et diminue progressivement. Dans le tableau ci-dessous, nous résumons les variations relatives moyennes suivantes :

Tableau de l'arrêt du P.I.B.

Nous résumons les variations relatives moyennes suivantes :

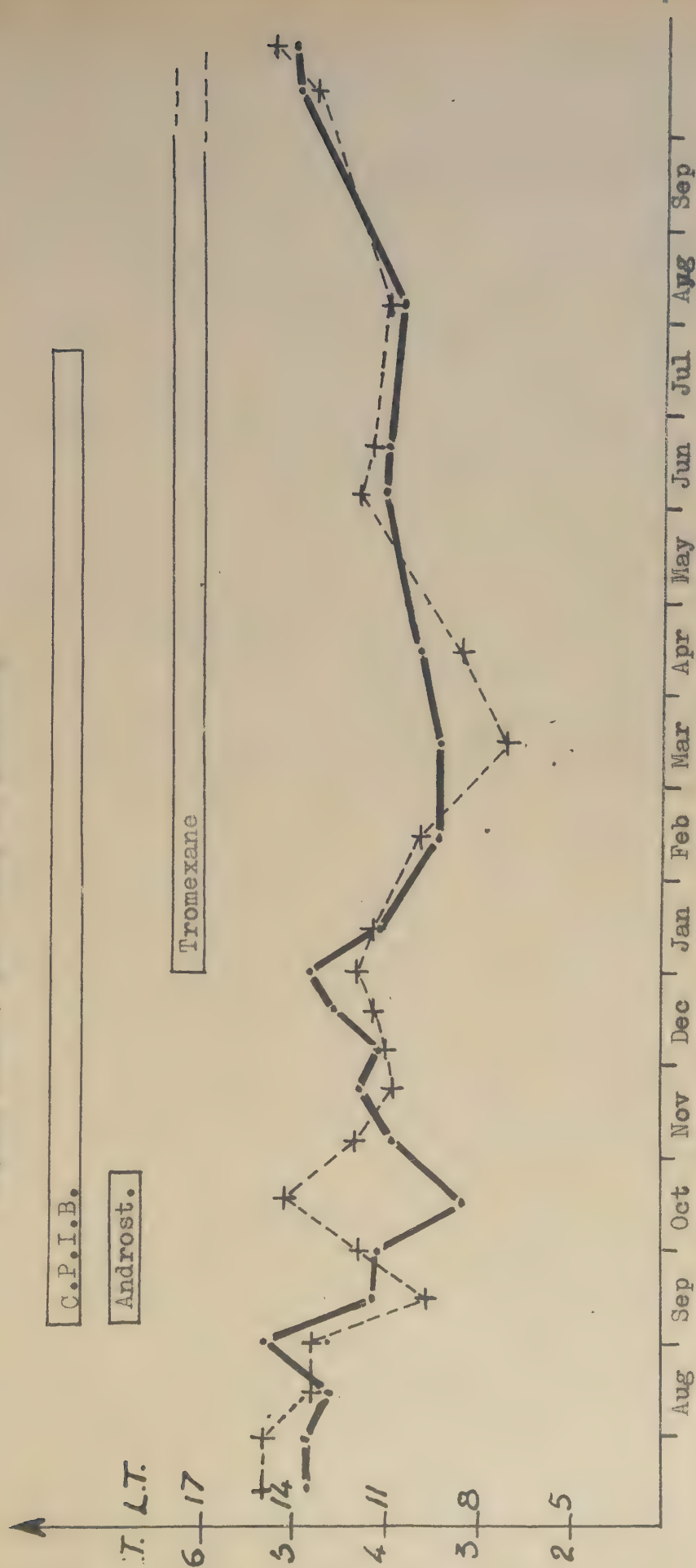
Temps écoulé	Variation de la fraction hypercholestérolémique du cholestérol	Variation de la fraction hypercholestérolémique du cholestérol	Nombre de cas
1 semaine	+ 5 %	+ 7,5 %	10
2 semaines	+ 9 %	+ 12,5 %	10
3 semaines	+ 17 %	+ 23,5 %	10
4 semaines	+ 23 %	+ 31 %	10
5 semaines	+ 25 %	+ 35 %	10
6 semaines	+ 27 %	+ 35 %	10
7 semaines	+ 20 %	+ 36 %	10
8 semaines	+ 19 %	+ 38 %	10
9 semaines	+ 31 %	+ 37 %	10
10 semaines	+ 33 %	+ 33,5 %	10
11 semaines	+ 25 %	+ 41 %	10
12 semaines	+ 37 %	+ 43 %	10
13 semaines	+ 38 %	+ 43 %	10
14 semaines	+ 35 %	+ 43 %	10
15 semaines	+ 35 %	+ 43 %	10
16 semaines	+ 37 %	+ 40 %	10
17 semaines	+ 35 %	+ 40 %	10
18 semaines	+ 36 %	+ 41 %	9
19 semaines	+ 37 %	+ 41 %	4
20 semaines	+ 37 %	+ 41 %	5

L'arrêt du P.I.B. provoque donc une augmentation relative des teneurs de la fraction hypercholestérolémique du cholestérol. Cette augmentation est plus marquée au début du traitement (4^{ème} semaine) et diminue progressivement. Dans le tableau ci-dessous, nous résumons les variations relatives moyennes suivantes :

+ An. (cont.)

CAR...G Obs. N°19

Régime libre, peu riche en graisses



- Exemple d'action du C.P.I.B. . Son association initiale avec de l'Androstérone ne paraît pas potentialiser énormément son action . Par contre la mise en route d'un traitement anticoagulant relance l'action du C.P.I.B. au moment où il semblerait y avoir un échappement thérapeutique de cet hypocholestérolémiant .

... les taux de cholestérolémie, hypercholestérolémie, et C.P.I.B. + Androstérone à C.P.I.B. seul, et de déceler par l'influence de passage C.P.I.B. + Androstérone à C.P.I.B. seul et de passage C.P.I.B. seul à C.P.I.B. + Androstérone.

*) Influence du passage de C.P.I.B. + Androstérone à C.P.I.B.

Temps écoulé	Variation de la fraction hypercholestérolémique	Variation de la fraction hyperlipémique de la cholestérolémie	Nombre de cas
1 semaine	- 4 %	+ 5 %	12
2 semaines	- 8,5 %	+ 11 %	12
3 semaines	- 9 %	+ 6 %	12
4 semaines	- 7,5 %	+ 2 %	12
5 semaines	- 6 %	+ 4 %	12
6 semaines	- 4 %	+ 7 %	11
7 semaines	- 4 %	+ 6 %	11
8 semaines	+ 1 %	+ 7 %	11
9 semaines	+ 5 %	+ 8 %	10
10 semaines	+ 7 %	+ 6,5 %	10
11 semaines	+ 4 %	+ 4 %	10
12 semaines	+ 3 %	+ 7 %	9
13 semaines	+ 6,5 %	+ 6 %	9
14 semaines	+ 7 %	+ 4 %	9
15 semaines	+ 3 %	+ 7 %	9
16 semaines	- 6 %	+ 0 %	9
17 semaines	- 2 %	+ 3 %	9
18 semaines	- 5 %	+ 4 %	9
19 semaines	0 %	+ 0 %	9
20 semaines	- 3 %	+ 0 %	9

.../...

(*) suite.

un retour à la valeur C, c'est que y (le % d'influence sur cette même fraction "hyper..") modifie B tel que $C = B + yB$. Si $C \approx A$, le calcul montre que $y \approx \frac{A - B}{B}$. Ce

qui est le cas ici, puisque étant arrivé après traitement à une réduction de 25 % environ sur la fraction hypercholestérolémique des chiffres initiaux de la cholestérolémie.

	C.P.I.B. seul			C.P.I.B. + Androstérone		
	Cholestérol	Triglycérides	LDL	Cholestérol	Triglycérides	LDL
1 semaine	- 7	%	-	- 7	%	-
2 semaines	- 15	%	-	- 15	%	-
3 semaines	- 10	%	-	- 10	%	-
4 semaines	- 8	%	-	- 15	%	-
5 semaines	- 5	%	-	- 8	%	-
6 semaines	- 5	%	-	- 10	%	-
7 semaines	- 2	%	-	- 5	%	-
8 semaines	- 3	%	-	- 7	%	-

La comparaison des deux tableaux précédents montre à l'évidence une action thérapeutique pratiquement identique puisque les fluctuations se font nettement dans les limites des variations normales.

Il est cependant intéressant de constater, du moins pour le seul cholestérol, que le passage d'un traitement à l'autre provoque une certaine baisse initiale des taux, comme si le fait du seul changement, indépendamment de la modalité de l'inversion, avait une certaine action. Les différences de ces deux traitements, C.P.I.B. seul ou association C.P.I.B. + Androstérone, sont donc minimes, sur le cholestérol leurs actions sont identiques ou presque, sur les lipides l'association C.P.I.B. + Androstérone serait peut être très légèrement plus efficace que le seul C.P.I.B.

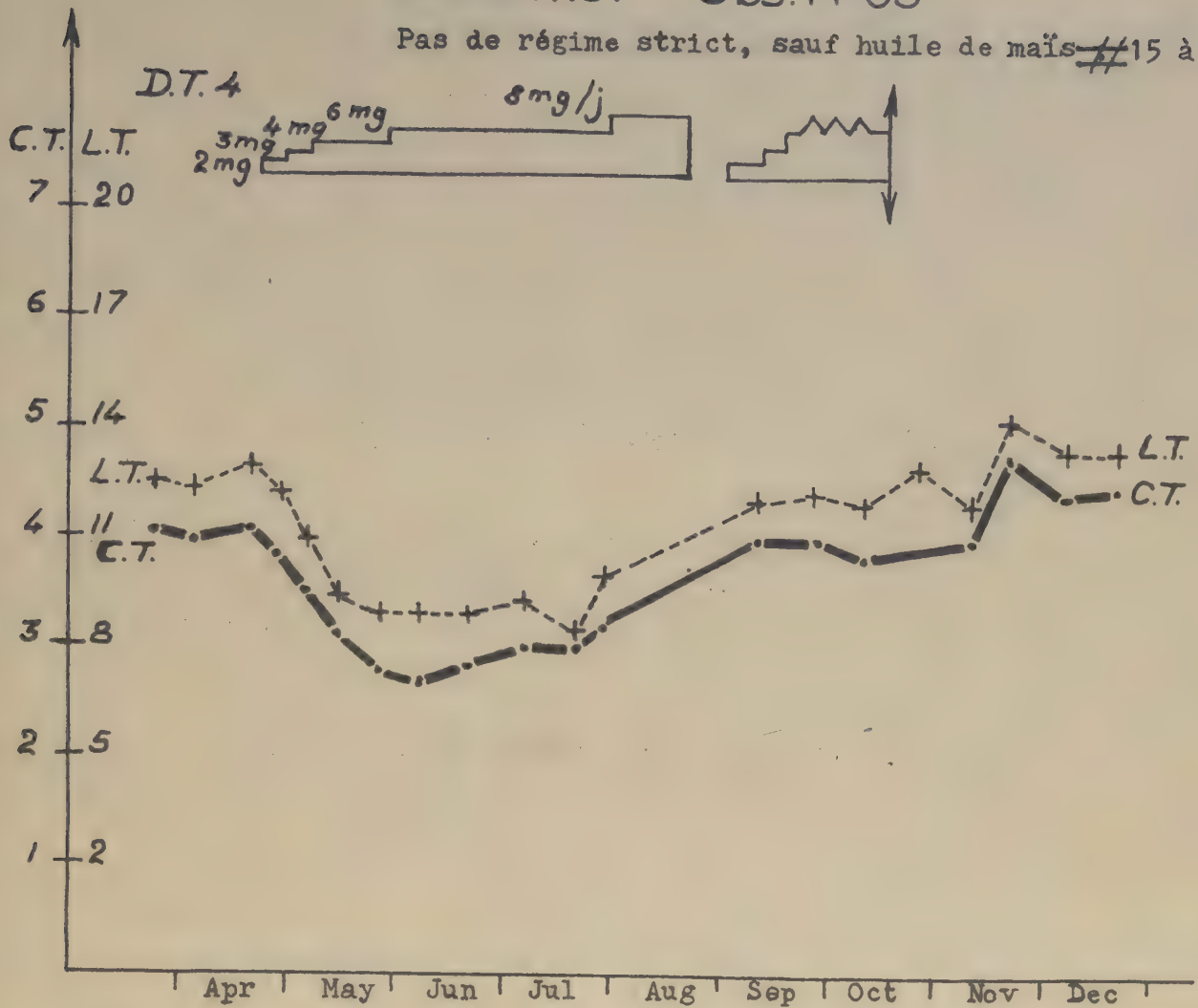
L'association C.P.I.B. Androstérone n'apparaît pas comme étant réellement intéressante, il reste à l'essayer pour les cas particuliers où le C.P.I.B. seul n'est peu ou pas efficace.

(*) suite.

térolémie, on note une remontée de cette fraction hypercholestérolémique après arrêt du traitement d'environ 33 %.

MOR...J. Obs. N° 63

Pas de régime strict, sauf huile de maïs ~~#~~ 15 à 20 g/j



- Réponse favorable à une première cure de dextrothyroxine mais non reproduite au cours d'une deuxième tentative rapprochée, arrêt pour mauvaise tolérance cardiaque.

Temps écoulé	Variation de la fraction hypercholestérolémique du cholestérol.			Variation de la fraction hyperlipémique de la lipidémie			Nombre
1 semaine	-	3	%	6-	6	%	10
2 semaines	-	6	%	-	10	%	10
3 semaines	-	8	%	-	16	%	10
4 semaines	-	13	%	-	20	%	10
5 semaines	-	11	%	-	19	%	9
6 semaines	-	10	%	-	20	%	9
7 semaines	-	8	%	-	15	%	8
8 semaines	-	2	%	-	13	%	8
9 semaines	-	0	%	-	8	%	8
10 semaines	+	3	%	-	2	%	8
11 semaines	+	4	%	-	3	%	8
12 semaines	-	0	%	-	2	%	7
13 semaines	-	19,5	%	-	23	%	6
14 semaines	-	22	%	-	24	%	6
15 semaines	-	18	%	-	21	%	6
16 semaines	-	16	%	-	14	%	6
17 semaines	-	14	%	-	11	%	6
18 semaines	-	11	%	-	7	%	6
19 semaines	-	10	%	-	5	%	6
20 semaines	-	6	%	-	5	%	6

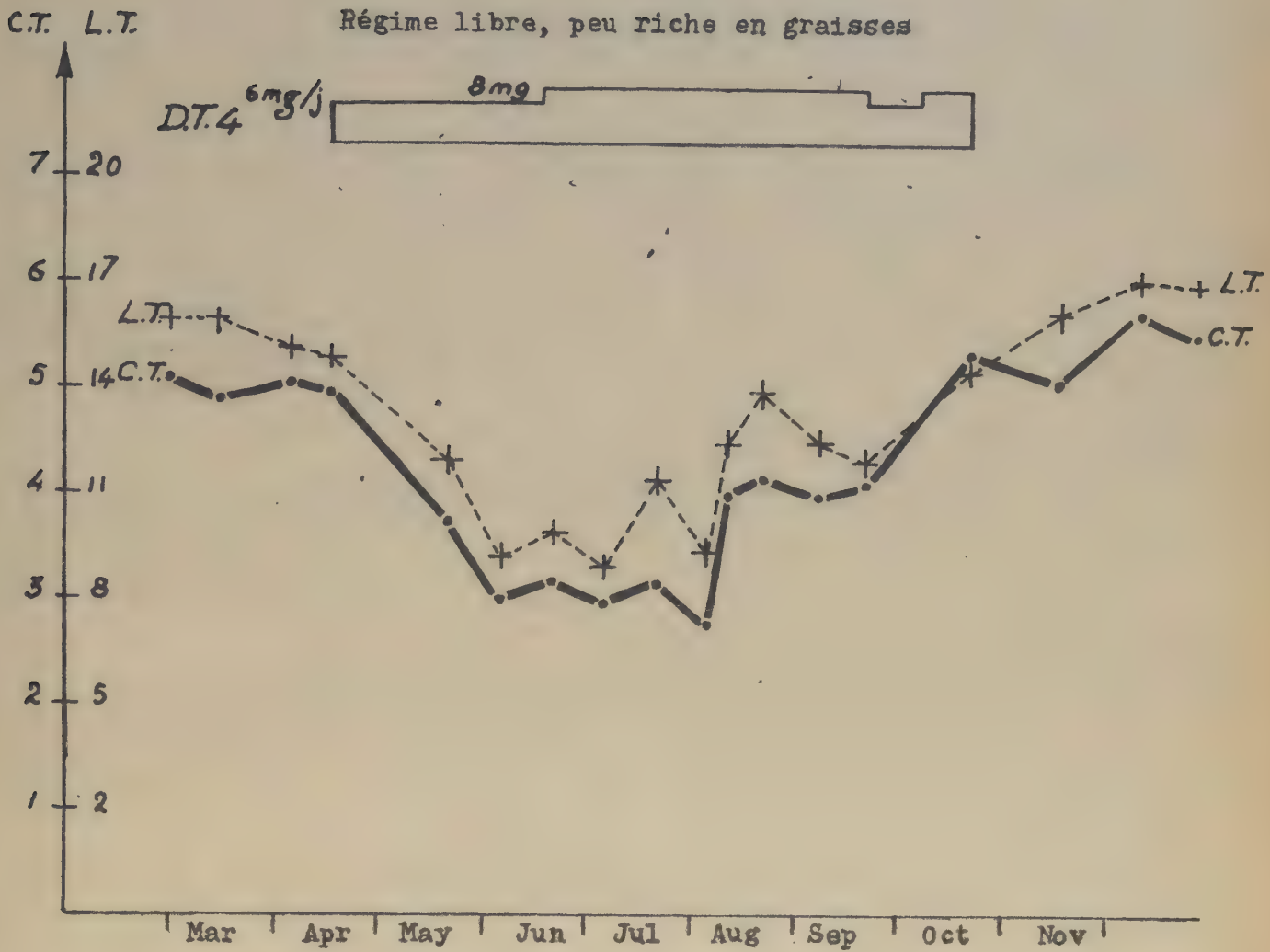
Ces résultats qui, de prime abord, paraissent assez incohérents, se comprennent mieux quand on reprend chaque cas individuellement.

En effet, on relève :

- 1 cas d'intolérance pour lequel le traitement dut être interrompu à la fin de la 4^e semaine.
- 2 cas d'échappement thérapeutique précoce aux 7^e et 8^e semaines et qui furent interrompus aux 11^e et 12^e semaines.
- 1 échec complet malgré 11 semaines de traitement.
- Pour les autres cas, il y a, ici encore, un épuisement du traitement à la fin de la 12^e semaine ; et le traitement est pratiquement sans effet vers la 20^e semaine.

GIL...M. Obs. N°32

Régime libre, peu riche en graisses



- Exemple d'échappement thérapeutique à la dextrothyroxine

Temps écoulé	Variation de la fraction hypercholestérolémique du cholestérol.	Variation de la fraction hyperlipémique de la lipidémie	Nombre de cas
1 semaine	+ 5 %	+ 12 %	7
2 semaines	+ 10 %	+ 20 %	7
3 semaines	+ 13 %	+ 17 %	7
4 semaines	+ 12,5 %	+ 18 %	7
5 semaines	+ 16 %	+ 21 %	7
6 semaines	+ 14 %	+ 20 %	6
7 semaines	+ 11,7 %	+ 19 %	6
8 semaines	+ 13 %	+ 22 %	5

On remarque donc une remontée des taux de la formule lipidique en rapport à l'effet du traitement, c'est à dire de l'ordre de 20 %. Il faut noter la rapidité de la rechute, comme si le D.T.4 n'avait aucun effet retard, aucune action profonde dans le métabolisme des lipides, mais un simple effet de frein.

6) Influence de l'association C.P.I.B. + D.T.4 :

Nous n'avions pas, à l'heure où les observations ont été arrêtées, suffisamment de cas permettant l'étude de l'influence du passage de "absence de traitement hypocholestérolémiant" à "C.P.I.B. + D.T.4", et vice versa. Nous ne disposons en effet que de deux observations. La première fut un échec complet, puisque l'on a noté, malgré l'association thérapeutique, des augmentations respectivement de 38 et 16 % des fractions hypercholestérolémique et hyperlipémique de la cholestérolémie et de la lipidémie. Dans le second cas, ce traitement a permis une baisse maximale (à la 8^e semaine) de 29 % de la fraction hypercholestérolémique et de 57 % de la fraction hyperlipémique.

Par contre l'association de D.T.4 avec l'association C.P.I.B. + D.T.4 permet d'espérer que l'effet de celui-ci commence à s'épuiser permet d'espérer nos six observations.

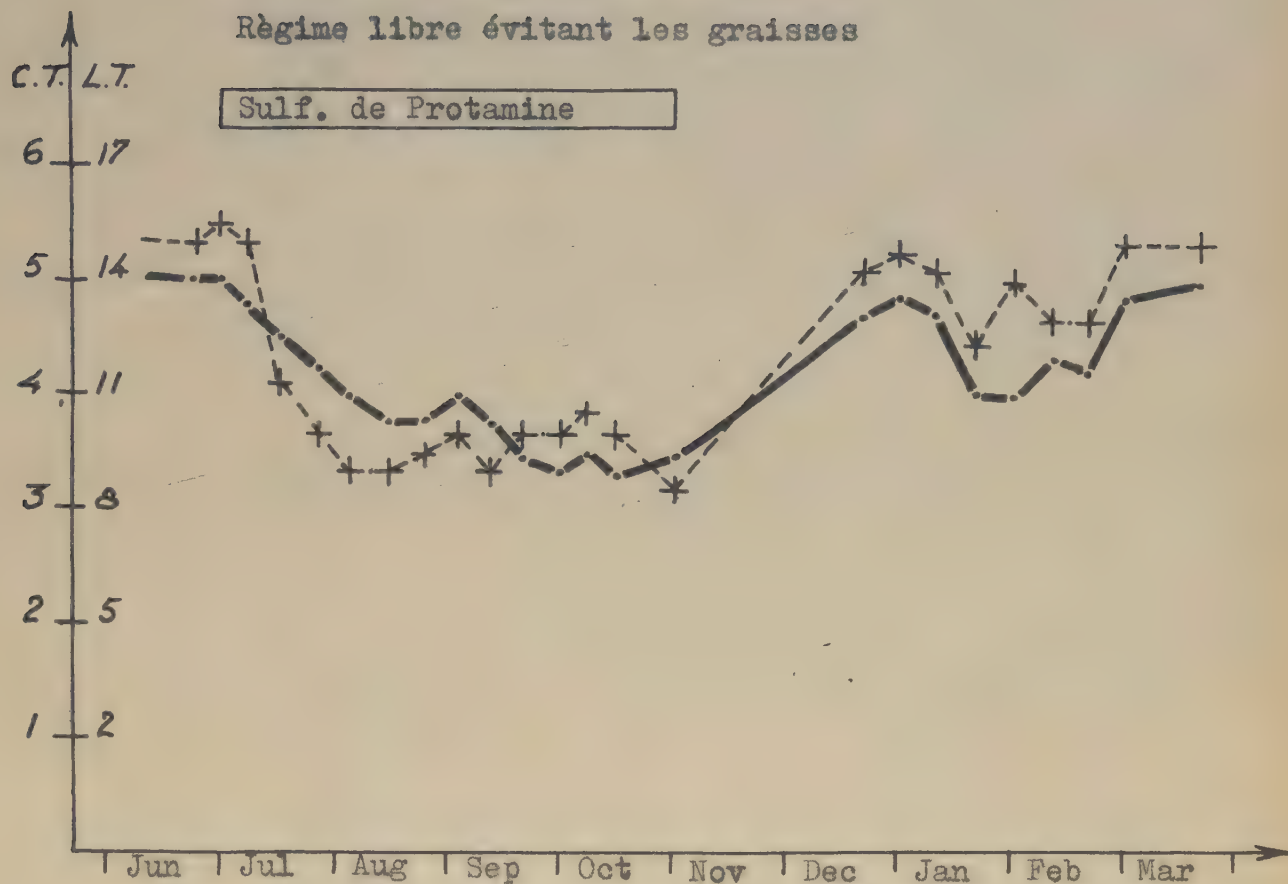
Effet du passage de P.I.E. à C.I.E.

Temps écoulé	Variation de la fraction hypercholestérolémique du cholestérol	Variation de la fraction hyperlipémique de la lipémie	Nombre de cas
1 semaine	- 4 %	- 0 %	6
2 semaines	- 8 %	- 9 %	6
3 semaines	- 9 %	- 9 %	6
4 semaines	- 9 %	- 10 %	6
5 semaines	- 24 %	- 26 %	5
6 semaines	- 25 %	- 29 %	5
7 semaines	- 29 %	- 32 %	5
8 semaines	- 34 %	- 38 %	5
9 semaines	- 36 %	- 41 %	5
10 semaines	- 37 %	- 43,5 %	5
11 semaines	- 39 %	- 44 %	5
12 semaines	- 35 %	- 46 %	5
13 semaines	- 31 %	- 43 %	5
14 semaines	- 27 %	- 39 %	5
15 semaines	- 28 %	- 41 %	5
16 semaines	- 28 %	- 37 %	5
17 semaines	- 28 %	- 38 %	5
18 semaines	- 28 %	- 36,5 %	5
19 semaines	- 28 %	- 40 %	5
20 semaines	- 28 %	- 45 %	5
21 semaines	- 27 %	- 43 %	5
22 semaines	- 28 %	- 47 %	5
23 semaines	- 28 %	- 45 %	5
24 semaines	- 28 %	- 47 %	5
25 semaines	- 28 %	- 40 %	5
26 semaines	- 27 %	- 38 %	5

Cette association P.I.E. - C.I.E. semble réellement intéressante, car, si on exclut un cas sur six qui fut un échec complet (où le traitement fut arrêté à la 4^e semaine), on note une réduction de la fraction hypercholestérolémique du cholestérol voisine de 30 %, et une réduction de la fraction hyperlipidémique voisine de 40 %. Il est surtout intéressant de remarquer qu'à la 26^e semaine de traitement il n'y a pas d'épuisement notable de l'effet thérapeutique.

AND...S Obs N°2

Régime libre évitant les graisses



- Exemple d'action du Sulfate de Protamine .

7) Influence du Sulfate de Protamine

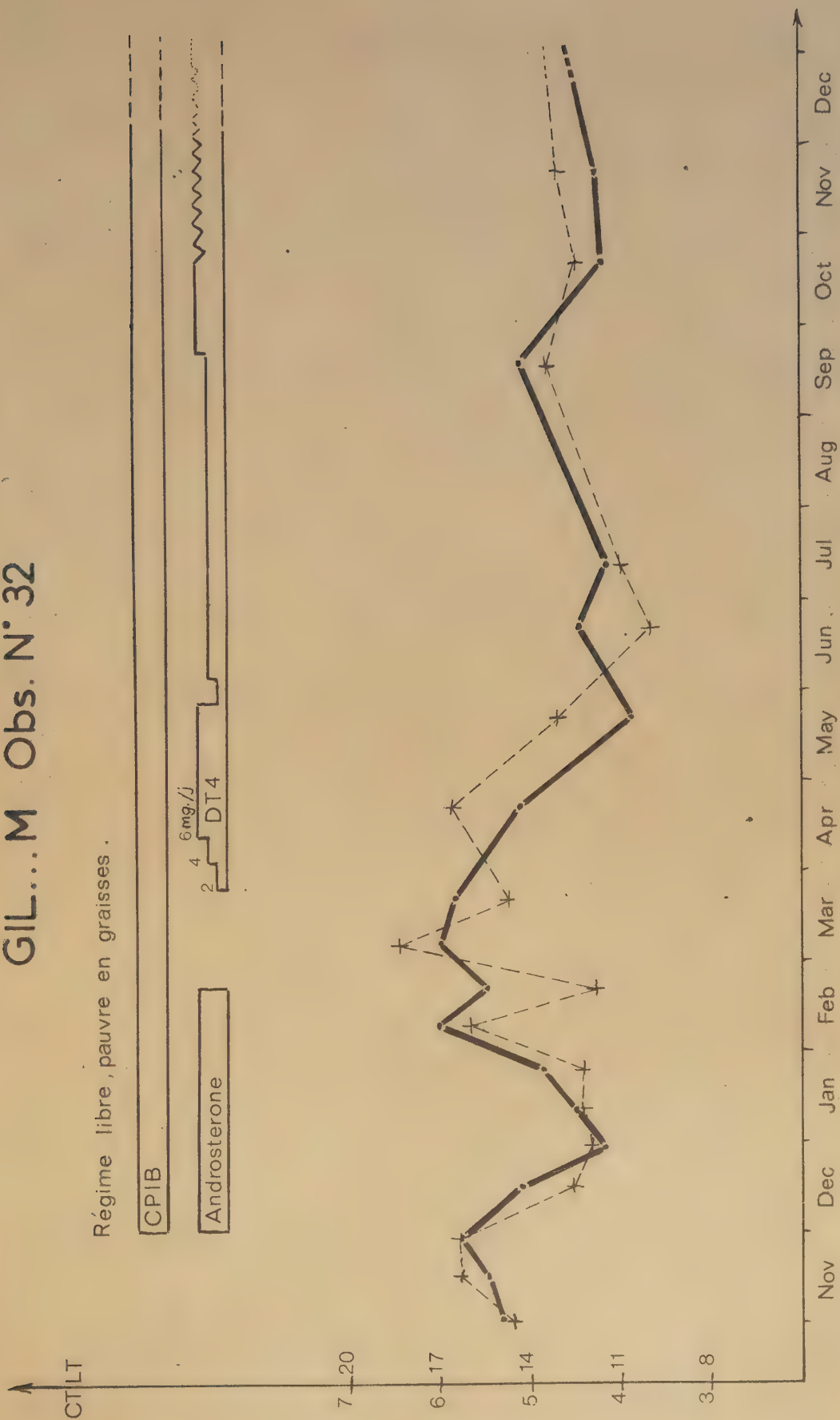
L'action hypocholestérolémiant du Sulfate de Protamine avait fait l'objet de quelques travaux, et en particulier de la thèse de J-L DE GENNES (37). Il s'agit cependant d'un produit assez rarement utilisé dans un but hypocholestérolémiant ; cela tient en partie à sa voie d'administration : soit voie parentérale, peu agréable pour le malade, soit voie rectale, objet d'intolérances locales. Nous pensons cependant qu'il ne s'agit pas d'une drogue à négliger.

a) Effet de la mise en traitement (*) :

Temps écoulé	Variation de la fraction hypercholestérolémique du cholestérol	Variation de la fraction hyperlipémique de la lipidémie	Nombre de cas
1 semaine	- 11 %	- 2 %	12
2 semaines	- 15 %	- 12 %	12
3 semaines	- 17 %	- 14 %	12
4 semaines	- 17 %	- 9 %	11
5 semaines	- 20 %	- 5 %	10
6 semaines	- 22 %	- 4 %	10
7 semaines	- 22 %	- 0 %	9
8 semaines	- 16 %	- 3,3 %	8
9 semaines	- 14 %	- 1,5 %	8
10 semaines	- 12 %	+ 1 %	7
11 semaines	- 13 %	+ 2 %	7
12 semaines	- 24 %	+ 5 %	7
13 semaines	- 33 %	+ 4 %	6
14 semaines	- 37 %	+ 5 %	6
15 semaines	- 35 %	+ 6 %	6
16 semaines	- 35 %	+ 5 %	6
17 semaines	- 17 %	+ 2 %	5
18 semaines	- 5 %	- 0 %	5
19 semaines	- 5 %	- 4 %	5
20 semaines	- 7 %	- 2 %	5

(*) Quelle que soit la voie d'administration.

GIL... M Obs. N° 32



Exemple de relance de l'action du CPIB par addition de DT4.

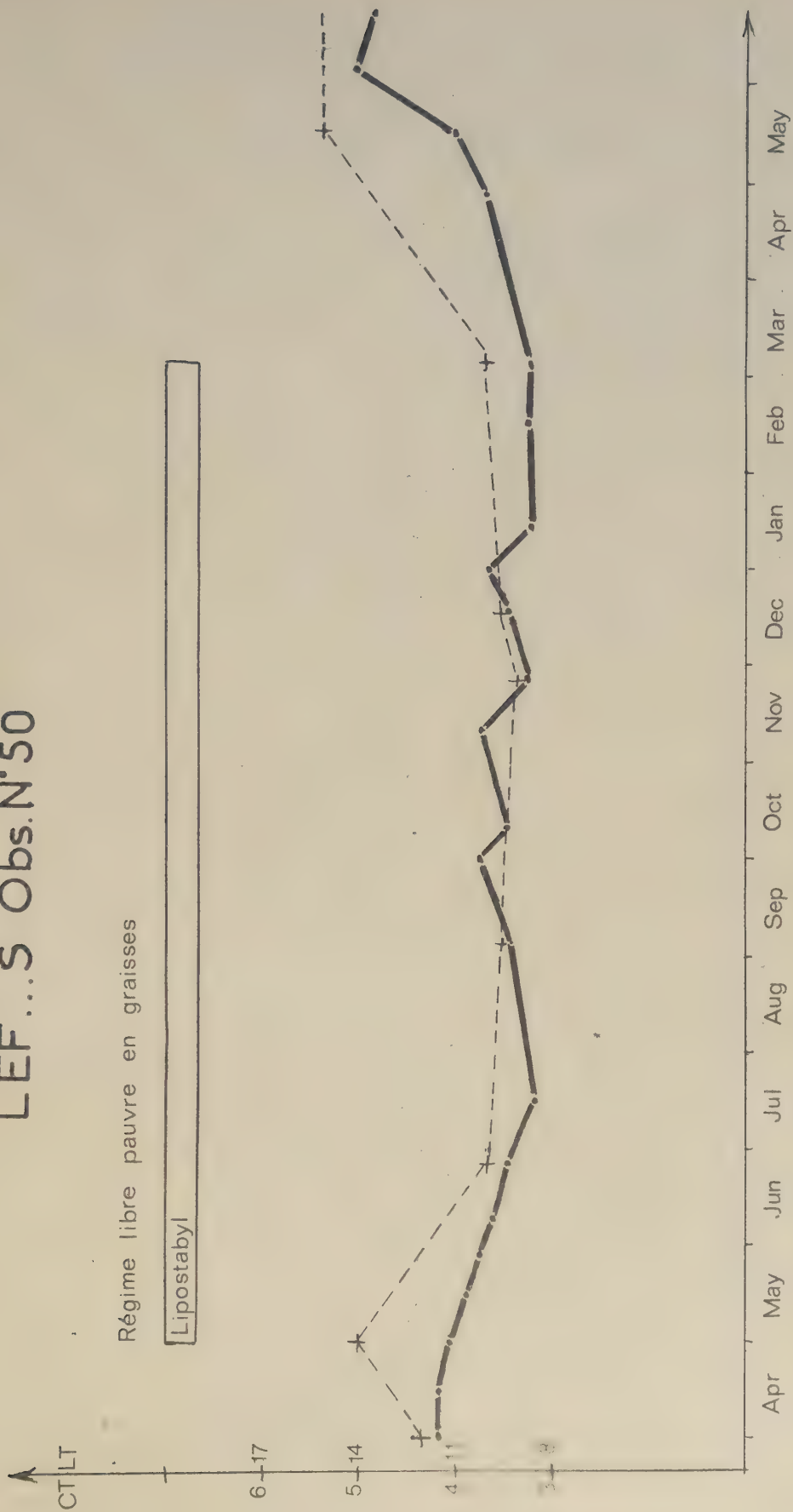
8 semaines	- 8,5 %	- 15,5 %	15
9 semaines	- 12,5 %	- 21 %	14
10 semaines	- 13 %	- 22,5 %	14
11 semaines	- 14,5 %	- 24 %	13
12 semaines	- 17 %	- 22 %	12
13 semaines	- 17 %	- 23,5 %	11
14 semaines	- 8,7 %	- 23 %	10
15 semaines	- 7,5 %	- 21,5 %	9
16 semaines	- 7 %	- 21 %	9
17 semaines	- 5 %	- 15 %	8
18 semaines	- 2 %	- 14 %	8
19 semaines	- 6 %	- 8,5 %	8
20 semaines	- 4 %	- 13 %	8

b) Effet de l'arrêt du traitement :

Temps écoulé	Variation de la fraction hypercholestérolémique du cholestérol.	Variation de la fraction hyperlipémique de la lipidémie	Nombre de cas
1 semaine	+ 5 %	+ 4 %	8
2 semaines	+ 10 %	+ 4 %	8
3 semaines	+ 14 %	+ 12 %	8
4 semaines	+ 21 %	+ 20 %	8
5 semaines	+ 16 %	+ 18 %	8
6 semaines	+ 18 %	+ 17 %	8
7 semaines	+ 19 %	+ 16 %	8
8 semaines	+ 21 %	+ 19 %	8
9 semaines	+ 17 %	+ 15,5 %	7
10 semaines	+ 17 %	+ 17 %	7
11 semaines	+ 18 %	+ 21 %	5
12 semaines	+ 18 %	+ 19,5 %	5

Malgré cinq échecs thérapeutiques sur quinze cas, malgré un échappement précoce (à la 4^o semaine), nous notons une action hypocholestérolémiant et hypolipémiant certaine, bien que modérée. La Lipase est en général, dans la X.T.H.F. un peu plus efficace sur les lipides totaux que sur le seul cholestérol. Ici encore, surtout sur le cholestérol, un certain épuisement thérapeutique se fait sentir dès la 14^o - 15^o semaine. L'arrêt du traitement produit une aggravation de la

LEF...S Obs. N°50



Exemple d'action du lipostabyl sur une XTHF.

duits par le traitement.

Il n'y a ni effet retard, ni effet rebond.

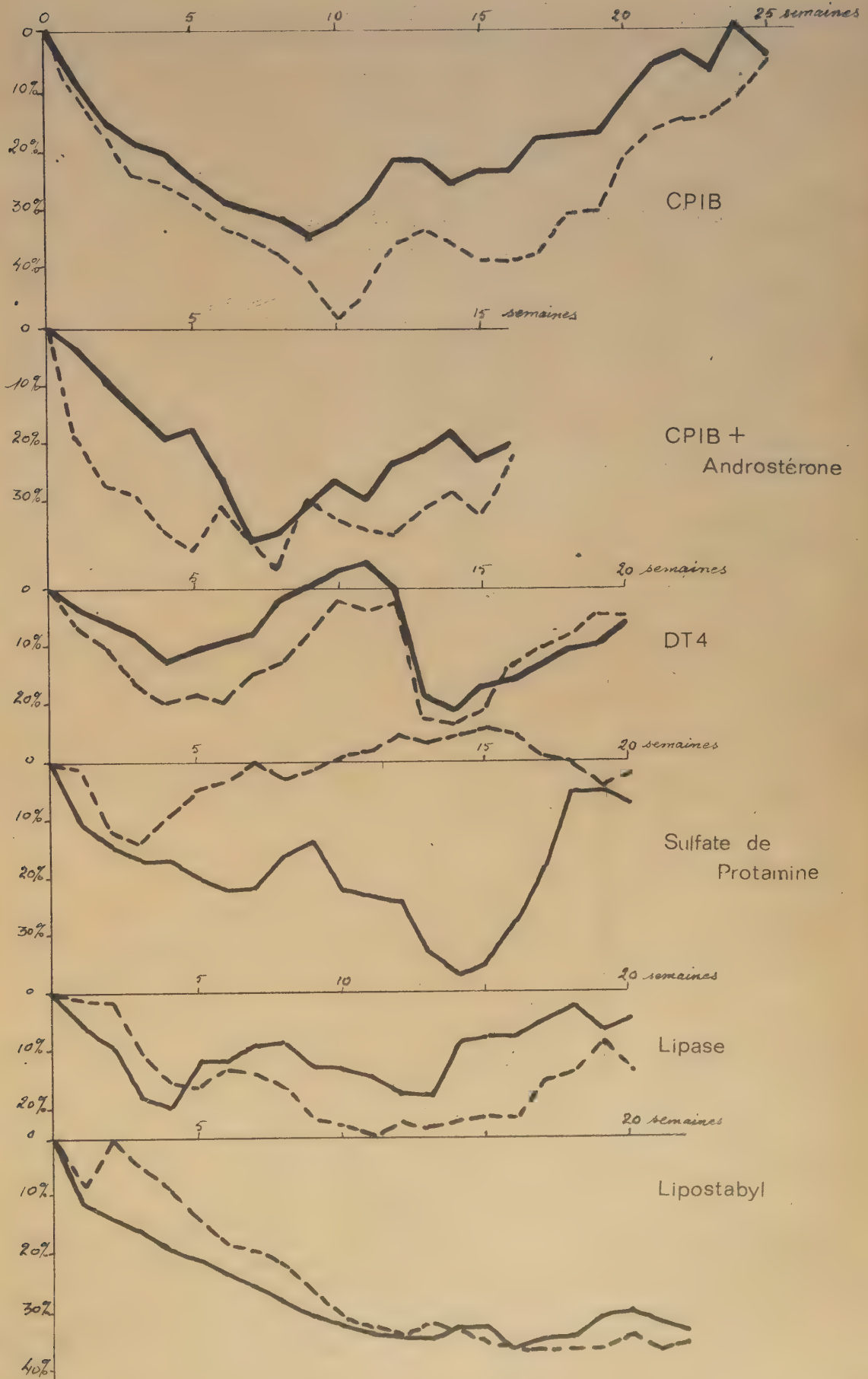
9) Influence du Lipostabyl :

Temps écoulé	Variation de la fraction hypercholestérolémique du cholestérol.			Variation de la fraction hyperlipémique de la lipidémie			Nombre de cas
1 semaine	-	12	%	-	8	%	5
2 semaines	-	14	%	-	8	%	5
3 semaines	-	16	%	-	5	%	5
4 semaines	-	19	%	-	9	%	5
5 semaines	-	22	%	-	14	%	5
6 semaines	-	24	%	-	18	%	5
7 semaines	-	26	%	-	20	%	5
8 semaines	-	28	%	-	22	%	5
9 semaines	-	31	%	-	27	%	5
10 semaines	-	33	%	-	31	%	5
11 semaines	-	34	%	-	33	%	5
12 semaines	-	35	%	-	34	%	5
13 semaines	-	35	%	-	33	%	5
14 semaines	-	33	%	-	33	%	5
15 semaines	-	33	%	-	35	%	5
16 semaines	-	37	%	-	36	%	5
17 semaines	-	35	%	-	36	%	5
18 semaines	-	35	%	-	36	%	5
19 semaines	-	31	%	-	36	%	5
20 semaines	-	30	%	-	35	%	5
21 semaines	-	32	%	-	37	%	5
22 semaines	-	34	%	-	36	%	5

b) Effet de l'arrêt du traitement :

Temps écoulé	Variation de la fraction hypercholestérolémique du cholestérol.			Variation de la fraction hyperlipémique de la lipidémie.			Nombre de cas
1 semaine	+	9	%	+	11	%	5
2 semaines	+	17	%	+	22	%	5
3 semaines	+	16	%	+	22	%	5
4 semaines	+	16	%	+	22	%	5

Effets comparés des Hypocholestérolémiants



5 semaines!	+	16	%		22	%	5
6 semaines!	+	13	%	+	19	%	5
7 semaines!	+	14,5	%	+	17	%	5
8 semaines!	+	13	%	+	18	%	5
9 semaines!	+	18	%	+	20	%	5
10 semaines!	+	24	%	+	23	%	5
11 semaines!	+	28	%	+	21	%	5
12 semaines!	+	26	%	+	22	%	5
13 semaines!	+	26	%	+	20	%	5
14 semaines!	+	27	%	+	20	%	5
15 semaines!	+	26	%	+	21	%	5
				+			

Cinq observations représentent un échantillon trop peu important pour que nous puissions en déduire des conclusions définitives ; il ne peut s'agir que d'une impression clinique. Nous n'avons pas noté d'échec thérapeutique, seul un cas d'effet retardé à la 3^e semaine. L'action hypocholestérolémiante et hypolipémiante, de 30 % environ sur les 2 fractions, ne semble pas s'épuiser, même après la 20^e semaine.

C) Effet comparé des drogues hypercholestérolémiantes :

Il n'est certes pas question de faire ici une comparaison rigoureuse puisque nous avons obtenu les effets moyens de chacune des drogues à partir d'échantillons de X.T.R.F. différents, tant en qualité (malades souvent différents), qu'en quantité. Une étude rigoureuse demanderait pour le moins des échantillons identiques. Nous pouvons cependant, cf. schéma page 247, avoir une opinion de l'action relative de chacune de ces drogues.

- toutes, sauf le Lipostabyl, ont un effet s'épuisant entre la 10^e et la 15^e semaine.
- Le D.T.4 est le produit pour lequel nous observons le plus volontier d'échappement thérapeutique précoce.
- Pour toutes ces drogues, l'effet hypocholestérolémiant (contre un effet hypolipémiant négligeable).
- Si l'action de l'association "C.P.I.B. + Androsté-

page 240), le traitement par le C.P.I.B., dans
cette dernière, est une complication en fait
de l'X.T.F. Cette constatation est d'autant plus trou-
blante que le C.P.I.B. agit, dans la majorité des
la lipase, une des enzymes les plus efficaces.

Ayant ainsi établi ces diverses observations
dans la forme habituelle de la maladie, il nous
semble intéressant de comparer nos résultats
obtenus dans les deux autres formes de la maladie :
forme tubéro-tendineuse, et forme majeure.

Sans vouloir reproduire un à un les tableaux
précédents, nous pouvons en résumer, pour ce qui est
du moins du C.P.I.B., du C.P.I.B. + Androstérone
ou du Lipostan, (nous n'avons pas eu avec les autres
hypocholestérolémiants d'observations de formes tubé-
ro-tendineuses dont on puisse tirer conclusions), que
les formes tubéro-tendineuses répondent de la même
manière que les formes tendineuses pures habituelles
aux hypocholestérolémiants.

Vis à vis des triglycérides, le seul régime a per-
mis trois fois sur quatre une réduction maintenant les
taux autour de 1,50 g/l. Le C.P.I.B. ou le Lipostan
associés au régime donnèrent une réduction complète
en 2 à 4 semaines de l'hypertriglycéridémie. Tant
qu'il y a eu traitement, les triglycérides
restèrent strictement normaux, dépassant exception-
nellement 1,50 g/l, en même temps que la cholesté-
rolémie et éphémère.

Pour ce qui est des formes majeures, parmi les
hypocholestérolémiants précédents n'a été essayé que
celui qui paraissait le plus constamment efficace,
c'est-à-dire le C.P.I.B.. Il a encore une action cer-
taine, mais les résultats obtenus sont ici nettement
moins sensibles que pour les formes habituelles de la
X.T.F. Ainsi : Observation 12 : Le C.P.I.B. ne
donnera qu'une réduction maximum de 17 %, après 6

semaines de traitement. A la 12^e semaine de prescription du C.P.I.B., la réduction de la fraction hypercholestérolémique de la cholestérolémie initiale (7,5 g/l) ne sera plus que de 9 %.

Aussi, pour ces formes particulièrement résistantes aux thérapeutiques hypocholestérolémiantes habituelles, ont été essayées deux thérapeutiques, toutes nouvelles à l'heure où furent arrêtées les observations :

a) La Cholestyramine :

Sur les deux cas de formes majeures de X.T. où cette thérapeutique fut tentée, les résultats semblent très prometteurs compte tenu de la particulière résistance habituelle. Nous obtenons en effet :

- Observation 12 : La Cholestyramine, prescrite à dose de 15, puis 30, puis 45 g/j par pallier successif de 4 semaines, provoque une réduction maximum de 12 % à la 12^e semaine de la fraction hypercholestérolémique.

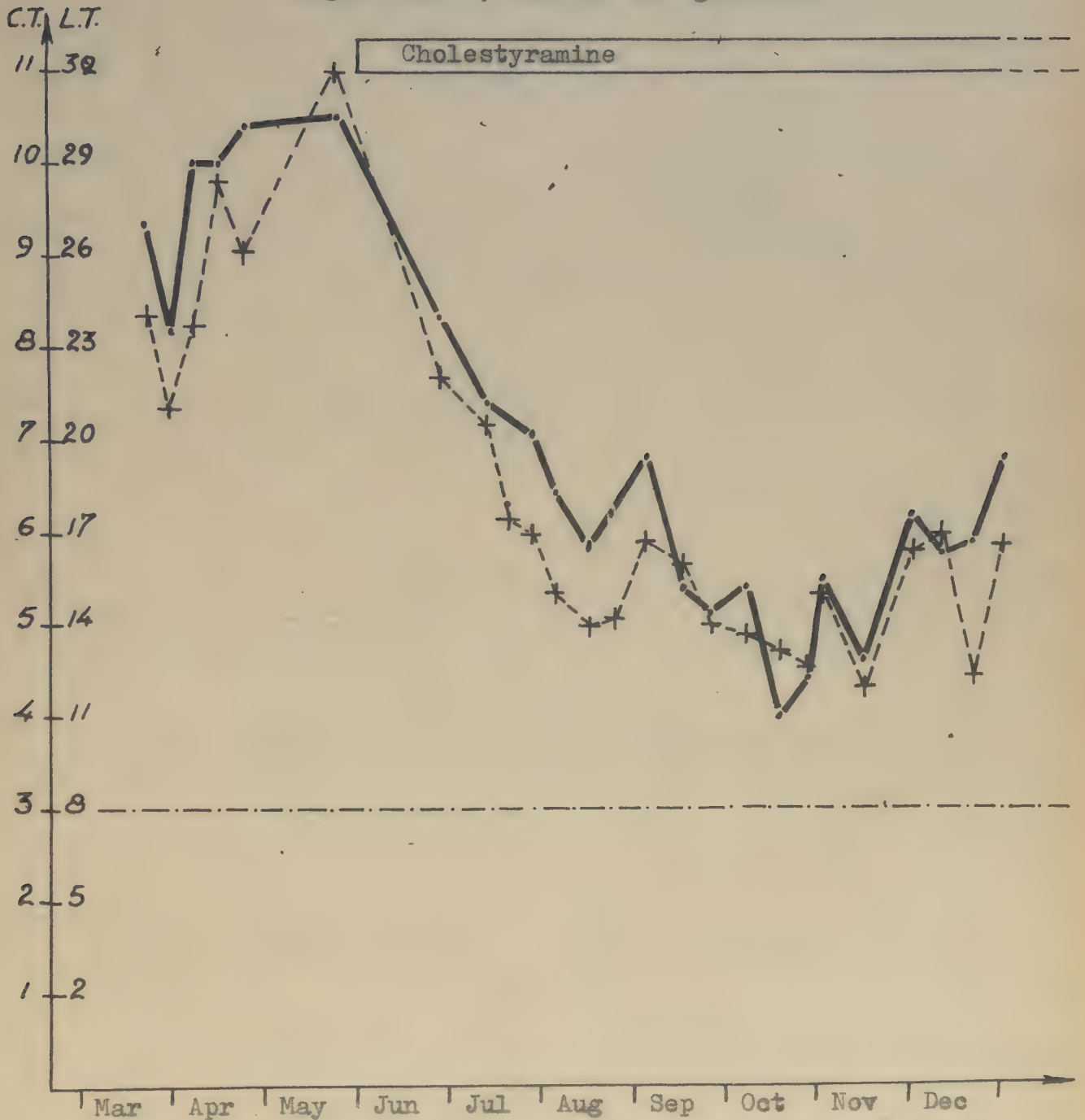
- Observation 25 : La Cholestyramine, prescrite selon les mêmes modalités permet une réduction maximale de 84 % à la 17^e semaine portant sur les deux fractions hypercholestérolémique et hyperlipidémique (voir figure page 251). La cholestyramine est encore efficace à 50 % à la 30^e semaine.

b) La plasmaphérèse :

donne des résultats encore plus brillants. Ce traitement ne fut institué qu'une seule fois, à titre héroïque. En effet, hors mis le C.P.I.B., dont l'efficacité n'avait guère été probante, il n'était pas question, du fait de l'état cardio-vasculaire critique de ce malade, d'utiliser toute autre thérapeutique, et en particulier d'envisager l'emploi du

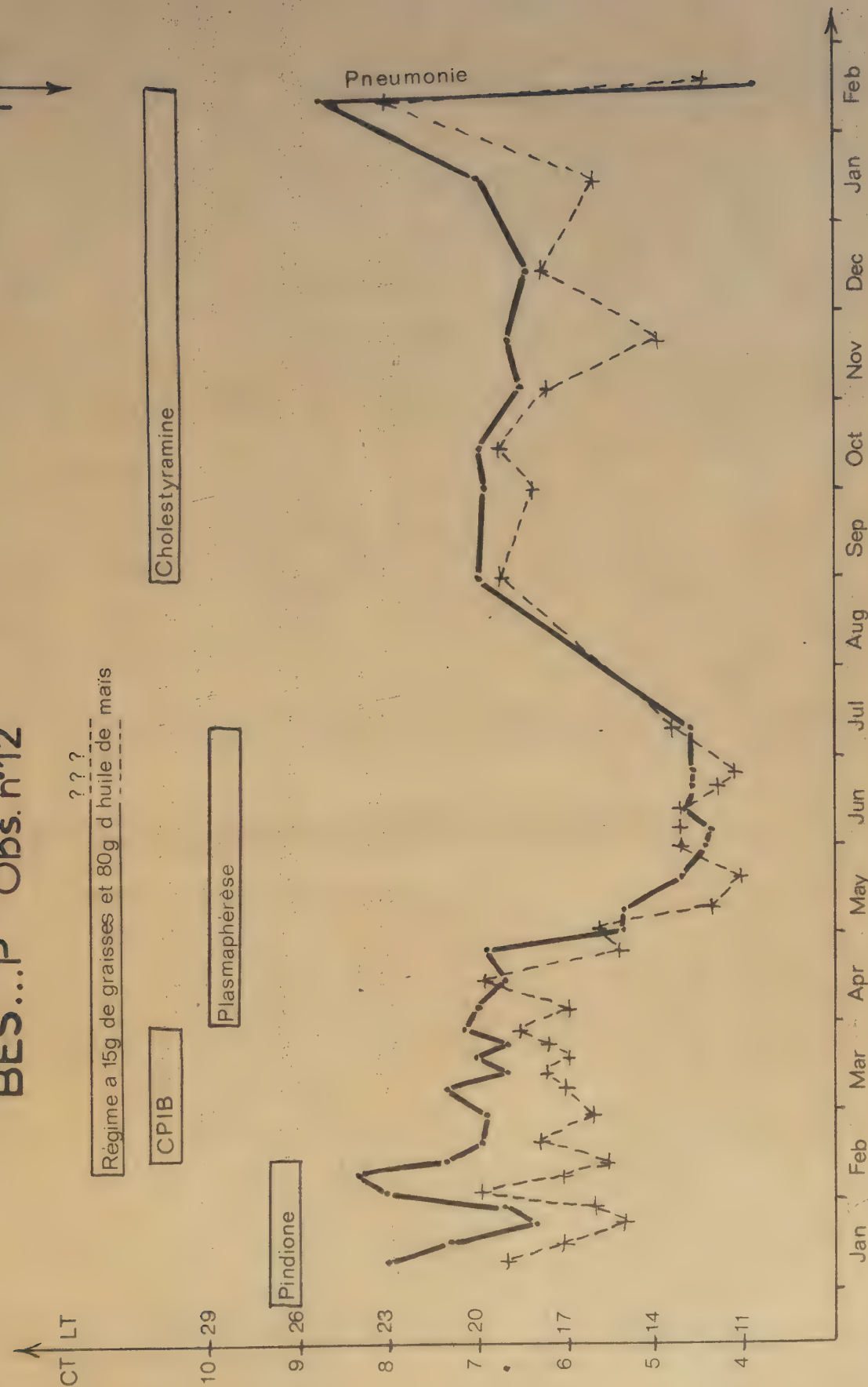
DEL...M Obs N°25

Régime libre, évitant les graisses.



- Exemple d'action de la Cholestyramine dans une forme majeure d'X.T.H.F. .

BES...P Obs. n°12



Exemple d'évolution d'une forme majeure de XTHF.

Le régime, le CIPB, la Cholestyramine, ne donnent qu'une baisse très relative des taux de CT et de LT. Seule la plasmaphérese, à raison d'une fois tous les 3 jours, donne un résultat appréciable.

celles jusqu'à présent (*)

C) Influence des anticoagulants :

Nous ne possédons aucune observation d'où on puisse tirer conclusion d'une mise aux anticoagulants, quelque soit le type d'anticoagulant utilisé. Aucune observation ne répond à notre condition "toute-chose-égale-par-ailleurs". On retrouve en effet à l'origine de ce traitement, soit une aggravation brutale de la symptomatologie cardiovasculaire, soit l'apparition d'une complication cardiovasculaire.

Or nous avons vu qu'une modification pathologique quelconque, qu'un simple stress des plus divers, s'inscrivaient le plus souvent sur la formule lipidique par une aggravation plus ou moins passagère des taux.

Pourtant, dans les quatre cas où la thérapeutique n'a changé que par l'association d'un anticoagulant (les quatre fois une anti-vitamine K), malgré l'existence d'une modification pathologique, il est troublant de constater qu'il n'y a pas eu là d'aggravation biologique, et même que dans un cas (voir figure page 231), il semble que l'anti-vitamine K ait relancé l'action du C.P.I.B.

Les anticoagulants ont-ils une action hypocholestérolémiant ? Nos observations ne permettent pas de répondre à l'heure actuelle à cette question, mais il existe pour le moins des faits troublants.

(*) J.-L. DE GILLES, R. TOURNIER, R. LEBLANC, J. TRUFFERT & Ph. LAUDAT : Formes homozygotes cutanéo-jaunisseuses de xanthomatose hypercholestérolémique dans une observation familiale exemplaire ; Essai de plasmaphérèse à titre de traitement héroïque ; Soc. Med. Hôp. de Paris, 118, 1967, n° 15, 1477-1482.

CONCLUSIONS

La Xanthomatose tendineuse Hypercholestérolémique Familiale est une tare métabolique, certes assez rare, mais beaucoup plus fréquente que l'on ne veut bien l'admettre, et cela surtout parcequ'elle reste longtemps non diagnostiquée faute d'être bien recherchée.

Il ne nous paraît donc pas inutile de redire pour conclure qu'il faut penser à l'hypercholestérolémie devant :

- Un xanthélasma ou un gérontoxon visible dès l'approche du malade.
- Devant un malade qui se plaint d'un signe ou d'une complication quelconque de la série athéromateuse.
- Devant un malade qui pose un quelconque problème diagnostique, en particulier un malade qui se présente avec une asthénie, des symptômes rhumatismaux ou encore des troubles neurologiques voire des névrotiques.
- Devant évidemment un xanthôme tendineux,....- mais il faut bien reconnaître que la palpation des tendons, sans symptôme associé qui la commande, n'est guère pratiquée lors d'un examen clinique même bien conduit.
- Enfin chez un parent d'hypercholestérolémique, et a fortiori chez un parent de xanthomateux.

Une telle diversité clinique à l'origine de la mise en évidence d'une hypercholestérolémie, le fait que la maladie peut rester longtemps parfaitement latente, nous permettent de penser que le dosage du cholestérol devrait être demandé systématiquement au même titre que l'urée sanguine ou la glycémie ; (N'oublions pas qu'une

réduites :

- ou bien, il n'y a cliniquement aucun xanthôme tendineux perceptible, et par définition, l'on est devant une hypercholestérolémie essentielle sans xanthôme qu'il faudra revoir régulièrement pour s'assurer qu'elle n'est pas devenue, après apparition d'un xanthôme tendineux, une X.T.H.F. (surtout s'il s'agit d'un sujet jeune,).
- ou bien, il s'agit d'un sujet de 40 à 50 ans (peu importe son sexe), porteur de xanthômes volontiers achilléens et des tendons des extenseurs des doigts, et l'on est devant la forme habituelle de la X.T.H.F.
- ou bien enfin, exceptionnellement, il s'agit d'un sujet jeune, où la symptomatologie cutanéotendineuse et cardio-vasculaire est riche, pour lequel existe volontiers une consanguinité familiale,.... et il faudra bien évoquer la possibilité d'une forme majeure.

Quelle est, à ce stade, l'attitude à adopter ?

En premier lieu, il convient de dépister une éventuelle expression vasculaire ou cardiaque de la maladie pour laquelle il y a peut être un traitement approprié.

Cette recherche doit systématiquement comprendre :

- Un bilan cardiaque clinique, électrique et radiologique
- Un bilan neurologique soigneux, axé sur la possibilité de lésions vasculaires, avec : recherche de souffles carotidiens ou vertébraux, mesure comparative de la tension artérielle aux deux bras, fond d'oeil avec prise de la tension de l'artère centrale de la rétine
- Un bilan vasculaire périphérique avec : recherche d'une diminution ou de l'abolition d'un pouls, recherche d'un souffle sur le trajet d'un gros tronc artériel, constatation d'une diminution ou d'une absence d'étagée des oscillations aux quatre membres.

Il convient encore de rechercher un trouble humoral associé ; nous pensons en particulier à une hyperuricémie souvent rencontrée, à une hypoparathyroïdisme.

très rare (mais très accessible) : le rapport L.T./H.T. est égal ou supérieur à 5/50, et qui ont toutes deux l'avantage d'être facilement accessibles au traitement.

Le diagnostic posé, le pronostic reste évidemment fonction de l'état cardio-vasculaire ; il est d'autant plus grave que cet état est plus dégradé. Mais il faut savoir que, même la forme la plus latente, la forme la mieux supportée en apparence, peut brusquement se compliquer de manière gravissime, et qu'un accident fatal, bien qu'heureusement rare, reste une éventualité toujours possible.

Quelle attitude thérapeutique adopter vis à vis du trouble lipidique ?

Il faut bien avouer ici que, vis à vis de cette rare très sûrement autosomique dominante, nous sommes assez démunis.

Certes une hyperuricémie, une hypertriglycéridémie éventuellement associées sont facilement réductibles par le seul régime, régime au besoin renforcé par une drogue hypocholestérolémiante du type C.P.I.B. Si l'on se trouve en présence de l'exceptionnelle forme majeure, un traitement hypocholestérolémiant évidemment s'impose : le régime sera évidemment aussi sévère que possible, les drogues hypocholestérolémiantes essayées successivement au fur et à mesure que chacune d'elles sera devenue pratiquement inefficace, et en sachant qu'il ne faut pas s'attendre à des résultats bien brillants. C'est ici que peuvent être envisagées les thérapeutiques les plus héroïques ; nous pensons en particulier à la plasmaphérèse qui, pour un de nos cas, s'est avérée des plus prometteuses.

Dans les autres cas ?

Le Régime ? Il n'est sûrement pas sans intérêt. Mais il ne faut pas s'attendre à une bien grande persévérance du malade si le régime est un tant soit peu sévère.

des agents thérapeutiques directs ? Oui, mais dans la I.T.B.F. les agents thérapeutiques disponibles sont insuffisants, et ne permettent pas de faire autre chose que la réduction bien incertaine de la tension artérielle, remarquable mais éphémère. L'usage continué de l'indol-tryptamine semble avoir permis de faire passer, même dans la I.T.B.F., mais il n'y a pas de doute là-dessus, on avait ces mêmes espoirs, au moment où l'on commençait l'essai du C.F.I.B. ! Ainsi, pour ne pas les réserver aux formes cliniquement graves, en modifiant le traitement toutes les 15 à 20 semaines environ, soit par un changement de drogues, soit par une nouvelle association, dès que les effets du traitement en cours s'épuisent. En attendant que l'on envisage un traitement hypocholésterolisant direct, ou, en attendant, la formule lipidique est certainement plus stable naturellement, et permet qu'un traitement hypocholésterolisant, qui est connu, par la règle générale de bien grandes satisfactions, se traduit sur la plan biologique, par une diminution de la tension artérielle, une impression de bien-être, et même souvent une diminution très appréciable des signes fonctionnels.

Il est évident que dans ces conditions, si l'on veut obtenir des résultats satisfaisants, il faut aller très loin, et il est possible que les résultats obtenus soient considérables pour les formes graves de la maladie, mais, si l'on veut obtenir des résultats satisfaisants, il faut aller très loin, et il est possible que les résultats obtenus soient considérables pour les formes graves de la maladie, mais, si l'on veut obtenir des résultats satisfaisants, il faut aller très loin, et il est possible que les résultats obtenus soient considérables pour les formes graves de la maladie.

Il est évident que dans ces conditions, si l'on veut obtenir des résultats satisfaisants, il faut aller très loin, et il est possible que les résultats obtenus soient considérables pour les formes graves de la maladie, mais, si l'on veut obtenir des résultats satisfaisants, il faut aller très loin, et il est possible que les résultats obtenus soient considérables pour les formes graves de la maladie.

- (12) BEAUMONT J.L., BEAUMONT V., GALLIE J. & LEBEGRE J.: Les tumeurs des tendons, Intérêt des xanthomes en cardiologie. Arch. Mal. du Coeur, 56, 5C, 1963.
- (13) BEAUMONT J.L., BEAUMONT V., GALLIE J. & LEBEGRE J.: Les tumeurs des tendons, Intérêt des xanthomes. La Presse Med. 71, 107, 1963.
- (14) BEAUMONT J.L. & CHAUDE J.M.: La stérolémie dans l'hypercholestérolémie familiale xanthomateuse. Rev. Fr. et Clin. Biol. 9, 359, PARIS 1964.
- (15) BEAUMONT J.L., BEAUMONT V. & CHAUDE J.M.: L'hypercholestérolémie familiale tendineuse. Acta Cardiol., 20, 49, 1965.
- (16) BELL E., AGOSTA R., GILLIARD J., JACOB H. & BARKER: Hypercholesterolemia and nicotinic acid. Amer. J. Med. 21, 24, 1961.
- (17) BEST M.H., DUNCAN C.H., VAN LOON E.J. & ESTHER J.D.: The effects of nicotinic acid on serum lipids. Amer. J. Med. 19, 31, 1960.
- (18) BIRNBAUM J., GALLIE J., BARKER H. & BELL E.: The inheritance of lipid metabolism. Bull. Arter. 22, 644, 1959.
- (19) BIGOTTE R.: La xanthomatose cutanée hypercholestérolémique. Policlinico, 71, 1577, 1964.
- (20) BILLING F.T.Jr.: Variability of serum cholesterol in hypercholesterolemia. Arch. Int. Med., III, 55, 1962.
- (21) BOAS E.P. & ADLERSBERG D.: Familial hypercholesterolemia. Amer. J. Opht., 55, 714, Chicago 1963.
- (22) BOAS E.P. & ADLERSBERG D.: Familial hypercholesterolemia. Arch. Int. Med., 197, n° 1, 64, Paris 1964.
- (23) BOAS E.P., PARENTS A.D. & ADLERSBERG D.: Hereditary disturbance of cholesterol metabolism, A factor in the genesis of atherosclerosis. Amer. Heart J., 15, 311, 1940.
- (24) BOAS E.P.: Essential hyperlipemia and familial hypercholesterolemic xanthomatosis. Brit. Med. J., 1967, III, 10, 1047.
- (25) BORRIE P.: The treatment of xanthomatosis with atromid. Brit. J. Derm., 76, 53, 1964.

- (81) LAMOTTE, GABEC J., LANGE J. & LANGE J. :
Xanthomatose généralisée - hypercholestérolémique -
rénale. *Pediatr.* 19, 775, 1961.
- (82) LAYANI R. : Le rhumatisme chronique déformant
xanthomatoux. *Bull. St. Ann. Soc. Med. Alg.*
Paris. 55, 345-355, Mars 1939.
- (83) LENZEL G. & KRAUSE K. : Über Xanthome: Multiplex
planum, tuberosum und gallusiforme. *Arch. Path.*
Anat. 110, 85, 1889.
- (84) LEONARD J.C. : Hereditary hypercholesterolemic
xanthomatosis. *Lancet*, 271, 1979, 1950.
- (85) LEVER J.H., SMITH P.A.J. & MURRAY J.A. : Idiopathic
hyperlipemia and primary hypercholesterolemic
xanthomatosis. I, Clinical data and
analysis of the plasma lipids. *J. Invest. Derm.*
22, 33, 1954.
- (86) LEVER J.H., SMITH P.A.J., MURRAY J.A. : Idiopathic
hyperlipemia and primary hypercholesterolemic
xanthomatosis ; II, analysis of the plasma proteins
and lipids by means of electrophoresis and fractionation
of the plasma proteins. *J. Invest. Derm.*
22, 53, 1954.
- (87) LINHOLM H. : Studies in normal adults for variation
in serum lipids with sex, age, relative body weight
and with body built. *Scandinav. J. Clin. & Lab.*
Invest., Suppl. 8, 25, 1956.
- (88) MACKENZIE S. : *Tr. Path. Soc.*, 33, 370, 1882, cité
par LEVIN E.A. & SULLIVAN J. : Familial Xanthoma.
Arch. Derm. Syph. 53, 957, 1956.
- (89) MAHER J.A., EPSTEIN F.H. & BARD E. : Xanthomatosis
and coronary heart disease ; Necropsy studies of
two affected siblings. *Arch. Int. Med.* 102, 437,
1958.
- (90) MASSONNAUD F. : Contribution à l'étude de la xanthomatose
hypercholestérolémique, forme familiale.
Thèse, Paris 1963.
- (91) hypercholesterolemia and xanthomatosis. *Amer. J.*
Med. 36, n° 2, 277, 1964.
- (92) MISHKEL E.A. : The treatment of xanthomatosis with
1964.

- (93) PARSON W. : Studies of nicotinic acid use in hypercholesterolemia. Arch. Int. Med. 107, 693, 1961.
- (94) PARSON W. & FLINN J. : Reduction of serum cholesterol levels and beta-lipoprotein levels by nicotinic acid. Arch. Int. Med., 109, 783, 1959.
- (95) PHILLIPS G.B. : The phospholipid composition of human serum, lipoprotein fractions separated by ultracentrifugation. J. Clin. Invest., 38, 489, 1959.
- (96) PICK L. & PINKUS F. : Monatschr. F. Prakt. Derm. 5, 46, 1908.
- (97) PICK L. & PINKUS F. : Derm. Z., 56, 1627, 1909.
- (98) PIPLER J. & ORRILD L. : Essential familial hypercholesterolemia and xanthomatosis. Amer. J. Med. 21, 34, 1956.
- (99) POJELL R. & VACCA J. : Familial studies in hypercholesterolemic xanthomatosis. Amer. J. Med. 21, 828, 1961.
- (100) PRIOR I.A.M. & CAMPRELL D.G. : The effect of atomid and orally active androsterone on serum lipids, in normal, hypercholesterolemic, and hyperlipaemic subjects. New-Zel. Med. J., 62, 522, 1963.
- (101) RAUSEN A. & ADLESBERG D. : Idiopathic (hereditary) hyperlipemia and hypercholesterolemia in children. Pediat., 28, 276, 1961.
- (102) RAYER : Traité théorique et pratique des maladies de la peau. P.F.O. Paris 1836.
- (103) ROPER B.W. : Essential hypercholesterolemic xanthomatosis, Brit. med. J. 5415, 990, 1964.
- (104) ROPER B.W. : Clofibrate and androsterone in hypercholesterolaemic xanthomatosis. Brit. Med. J., 1, 521, Feb. 20th 1965.
- (105) SANSONE G., BARUFFALDI O. & ROMANO C. : Essential familial hypercholesterolemia with associated cardiovascular xanthomatosis; Clinical and pathological report. Ann. Paediat. 193, 35, Bâle 1960.
- (106) SHIMBURI, HILSHAMER & POWELL : The genetic basis of inherited diseases. Mc Graw-Hill Book co, 489, 552, 1960 and edition 1966, chap.22.

- (IO7) STEWART C.P. & BELDREY L.B. : The phospholipids of blood. *Bioch. J.*, 29, 1683, 1935.
- (IO8) STRISHOWER B., GOFMAN J.W., GOLIONI A.F., ALIADA A.A. & SIMON A. : Effect of thyroid extract on serum lipoproteins and serum cholesterol Metabolism, 3, 218, 1954.
- (IO9) STRISHOWER B. & STRISHOWER E.H. : The separate hypolipoproteinemic effects of dextrothyronine and ethyl-chlorophenoxvisobutyrate. *J. Clin. Endocr.* 24, 139, 1964.
- (IIO) THANNHAUSER S.J. & MAGGENDANTZ H. : The different clinical groups of xanthomatous diseases, a clinical physiological study of 22 cases. *Ann. Int. Med.*, 11, 1662, 1938.
- (I11) THANNHAUSER S.J. : Lipidosis, diseases of the cellular lipid metabolism, 3. ed., Grune and Stratton, New-York 1958.
- (I12) TOMKINS G.M. & CHAIKOFF L. : Cholesterol synthesis by liver, I, Influence of fasting and of diet. *J. Biol. Chem.*, 196, 559, 1952.
- (I13) VALEAU J.J., SABATHI J., VITTORE J. CP. & SIAJOY : Xanthomatoses et hypercholestérolémique familiale ; à propos de 21 observations dans une même famille. *Ann. Pédiatrie*, 405-412, 1966.
- (I14) VAN BOGAERT L. : Maladies nerveuses génétiques d'ordre métabolique. *Rev. Med.*, 77, 87, 1962.
- (I15) VAN CREVELD S. : Essential familial hypercholesterolemia. *Ann. Paediat.*, 199, 429, Bâle 1962.
- (I16) VAN HANDEL E. : Suggested modifications of the microdetermination of triglycerids. *Clin. Chem.*, 7, 249, 1961.
- (I17) WHEELER E. & SPRAGUE H. : The prevalence and significance of hypercholesterolemia among children and siblings of patients with hypercholesterolemia. *J. Clin. Invest.*, 23, 611, 1948.
- (I18) WHEELER E. : The genetic aspects of atherosclerosis. *Amer. J. Med.* 23, 653, 1957.

TABLE des MATIERES

	PAGE
INTRODUCTION.....	I
METHODES DE TRAVAIL.....	3
RESUME DES 94 OBSERVATIONS.....	19
<u>SIGNES CLINIQUES.....</u>	146
I. - Le terrain de rencontre de la X.T.H.F.....	147
II. - Les circonstances de découverte de la X.T.H.F.....	151
III. - L'examen clinique.....	156
IV. - L'expression Cardio-vasculaire de la X.T.H.F.....	169
LES SIGNES BIOLOGIQUES DE LA X.T.H.F.....	177
L'ASPECT HEREDITAIRE DE LA X.T.H.F.....	200
<u>ETUDE LONGITUDINALE DE LA FORMULE LIPIDIQUE DE LA X.T.H.F.....</u>	210
I. - Influence des facteurs physiques.....	212
II. - Influence des facteurs physiologiques....	219
III. - Influence des facteurs pathologiques....	220
IV. - Influence de la thérapeutique.....	222
CONCLUSIONS.....	255
BIBLIOGRAPHIE.....	261
BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE de STATISTIQUE.....	271

